

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Marburg

Direktor: Professor Dr. med. W. Schmid

Abteilung für angewandte und klinische Pharmakologie

Leiter: Professor Dr. med. M. Siess

**Eine Methode zur kontinuierlichen Messung
des Sauerstoffverbrauchs isolierter
Meerschweinchenherzvorhöfe unter
gleichzeitiger Bestimmung der Kontraktionsleistung**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Joachim Geissler

aus Niederaula

Marburg 1967

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Marburg
Direktor: Professor Dr. med. W. Schmid

Abteilung für angewandte und klinische Pharmakologie
Leiter: Professor Dr. med. M. Siess

Eine Methode zur kontinuierlichen Messung
des Sauerstoffverbrauchs isolierter
Meerschweinchenherzvorhöfe unter
gleichzeitiger Bestimmung der Kontraktionsleistung



Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde
der hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Joachim Geissler

aus Niederaula

Marburg 1967



Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am: 19. 12. 1967

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan :	Prof. Dr. med. R. Siegert
Referent :	Prof. Dr. med. M. Siess
Correferent :	Prof. Dr. med. dent., Dr. med. H. Heuser

<u>Inhaltsverzeichnis :</u>	<u>Seite</u>
I Einleitung	1
II Methodik	
A) Prinzip	2
B) Versuchsmaterial	
1.) Tiermaterial - Tierpräparation	2
2.) Nährlösungen	3
3.) Verwendete Substanzen	3
C) Die Oxygenatorkammer	
1.) Beschreibung der Kammer	4
2.) Der Gasdurchfluß	5
3.) Der Druckausgleich	6
D) Muskelkammer und Sauerstoffelektroden	
1.) Beschreibung der Kammer	6
2.) Registrierung von Arbeit und Frequenz	
a) Übertragung der Kontraktionen über einen Weggeber auf den Schreiber	8
b) Das Ratemeter für Frequenzbestimmung	9
c) Berechnungsgrundlagen für die Leistung des Herzvorhofs	9
E) Die Sauerstoffelektroden	
1.) Bauart, Schaltung und technische Daten	
a) Theoretische Grundlagen der Sauerstoff - druckmessung	12
b) Der polarographische Meßkreis	12
c) Aufbau der Meßanordnung	13
d) Vorbereitung der Elektroden	14
e) Pflege der Elektroden	14
f) Die Kugelschliffelektroden	17
g) Die Flachschriffelektroden	19
2.) Eichungen	
1.) Bestimmungen des Sauerstoffgehaltes der Mischgase	21
a) Bestimmung des O ₂ -, N ₂ - und CO ₂ -Gehaltes der Eichgase mit dem Gasanalysenapparat von Scholander	21

II

	<u>Seite</u>
b) Bestimmung des O_2 -, N_2 - und CO_2 -Gehaltes mit dem Interferometer	21
c) Polarographische Überprüfung der Gas - analysenergebnisse durch Herstellen einer Eichkurve	22
2.) Eichung der Elektroden und deren Eigenschaften	23
a) Polarogramme mit verschiedenem Sauerstoff - gehalt der Eichgase	23
b) Eichkurven der Elektroden	23
3.) Eichung der Elektroden im zirkulierenden System nach Sättigung der Tyrodelösung mit den verschiedenen Eichgasen	24
a) Abhängigkeit der Stromstärke von der Pumpenumlaufgeschwindigkeit	25
b) Einfluß des Rührers	26
c) Abhängigkeit der Stromstärke von der Temperatur	27
d) Beeinflussung der Stabilität der Elektroden	28
1.) Der Durchmesser des Platindrahtes	28
2.) Einfluß der Dicke der Cellophan- und Teflonmembran	29
a) Die Cellophanfolie	29
b) Die Teflonmembran	29
3.) Art und Zusammensetzung der Elektrolytlösung	30
F) Berechnung des Sauerstoffverbrauchs des Herzvorhofs	
1.) Die Bedeutung der Eingangselektrode	30
2.) Die Ausgangselektrode und Berechnungsgrund - lagen für den Sauerstoffverbrauch des Herz - vorhofes	31
a) Berechnung des Sauerstoffverbrauchs	32
1.) Berechnung und Bestimmung des Sauerstoff - partialdruckes der Eichgase nach An - reicherung mit Wasserdampf in der Waschflasche	32
2.) Berechnung der Sauerstoffkonzentration in der Nährlösung nach Sättigung unter $pO_2(\text{red})$	33
3.) Umrechnung in $\mu\text{Mol } O_2$ pro ml Tyrodelösung	33

III

	<u>Seite</u>
b) Berechnung des Sauerstoffverbrauchs des Herzvorhofes pro Stunde	33
III Versuchsergebnisse	
A) Einfluß der Substrate Glukose und Capronsäure (Natrium-n-Hexanoat) auf den Sauerstoffverbrauch	35
B) Sauerstoffverbrauch nach Leistungssteigerung durch Strophanthin	36
C) Leistungssteigerung und Sauerstoffverbrauch nach Adrenalin	38
IV Diskussion	39
V Zusammenfassung	42
VI Literaturverzeichnis	43

I.) Einleitung:

In früheren Untersuchungen (SIESS 1966, 1967; SIESS, MÜLLER und PETER, 1967) war nach Entwicklung einer Methode zur Bestimmung der Decarboxylierungsgeschwindigkeit ^{14}C -markierter Substrate der Umsatz von ^{14}C -Glukose und der ^{14}C -Capronsäure (^{14}C -Na-n-Hexanoat) in isolierten Herzvorhöfen unter gleichzeitiger Registrierung der Herzleistung untersucht worden. Für eine Gesamtbilanz des Energiestoffwechsels war dabei eine gleichzeitige Messung des Sauerstoffverbrauchs notwendig.

In der vorliegenden Arbeit war die Aufgabe gestellt, unter den gleichen Versuchsbedingungen, wie sie für die oben genannte " $^{14}\text{CO}_2$ -Methode" entwickelt wurde, in einem halbgeschlossenen rezirkulierenden System von etwa 10 - 15 ml Volumen Tyrodennährlösung bei hohen Sauerstoffdrücken den minimalen Sauerstoffverbrauch eines Herzvorhofes in $\mu\text{Mol/h}$ und 100 mg Feuchtgewicht kontinuierlich aufzuzeichnen und Änderungen von wenigen Prozent quantitativ zu erfassen. Die Apparatur sollte später für die gleichzeitige Bestimmung der Decarboxylierungsgeschwindigkeit verwendbar sein.

Dank der Unterstützung und dem Entgegenkommen von Herrn Prof. Dr. Lübbers und seinem Arbeitskreis, insbesondere Herrn Dr. Kessler, war es möglich, dort entwickelte hochempfindliche Sauerstoffelektroden für unsere Untersuchungen zu verwenden.

Nach eingehenden methodischen Vorarbeiten, die zur Ausschaltung von Fehlermöglichkeiten dienten, wurde in der vorliegenden Arbeit die Apparatur, die Messung mit Sauerstoffelektroden und die Berechnungsgrundlagen von Sauerstoffverbrauch und Herzleistung des isolierten Meerschweinchenherzvorhofes dargestellt.

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurden Einflüsse von Substratzusatz zur Nährlösung auf Herzleistung und Sauerstoffverbrauch geprüft. Weiter wurden Änderungen der Herzleistung nach Frequenzanstieg durch Adrenalin oder nach positiv inotroper Wirkung durch Strophanthin in ihrer unterschiedlichen Auswirkung auf den Sauerstoffverbrauch untersucht.

II.) Methodik :

A.) Prinzip : (Abb. 1, 2)

Aus einer Oxygenatorkammer wird die mit 96,5 Vol. % O_2 und 3,5 Vol. % CO_2 gesättigte Tyrodennährlösung mittels einer Stempelpumpe in die Muskelkammer gepumpt. In dieser befindet sich der Herzvorhof eines Meerschweinchens, welcher mit der linken Vorhofspitze an einer Plexiglashalterung und mit der rechten an einer Serfine aus einer Platin-Silber - Legierung befestigt ist. Die Kontraktionen werden über eine Rolle, die auf einer in Mikrokugellagern gelagerten Achse befestigt ist, nach außen übertragen und über einen Weggeber auf einem Schreiber aufgezeichnet. Die Frequenz wird dabei gleichzeitig über ein Ratemeter auf einen weiteren Kanal des Schreibers übertragen.

In der Muskelkammer befinden sich etwa 5 ml Tyrodelösung, welche mit einer Geschwindigkeit von 1,59 ml/min in eine Oxygenatorkammer abfließt und gleichzeitig zirkulierend in die Muskelkammer zurückgepumpt wird, sodaß der Flüssigkeits - spiegel in beiden Kammern konstant bleibt (Abb. 1 und 2).

Der Sauerstoffdruck der Nährlösung wird am Eingang und am Ausgang mit zwei Sauerstoffelektroden bestimmt und auf zwei Kanälen des Schreibers Änderungen der Drucke registriert. Bei bekanntem Minutenvolumen der Pumpe läßt sich damit der Sauerstoffverbrauch berechnen.

B.) Versuchsmaterial :

1.) Tiermaterial - Tierpräparation :

Zur Untersuchung gelangten Herzvorhöfe von männlichen Meerschweinchen mit einem Lebendgewicht von 300 - 500 g. Bei den Versuchen zeigte sich, daß Vorhofpräparate der Tiere von ca. 400 g Gesamtgewicht am besten arbeiteten. Die frühen Beobachtungen bestätigten sich, daß die Herzvorhöfe frischfütterernährter Tiere kräftigere Kontraktionsamplituden zeigten als solche, die nur Trockenfutter erhalten hatten.

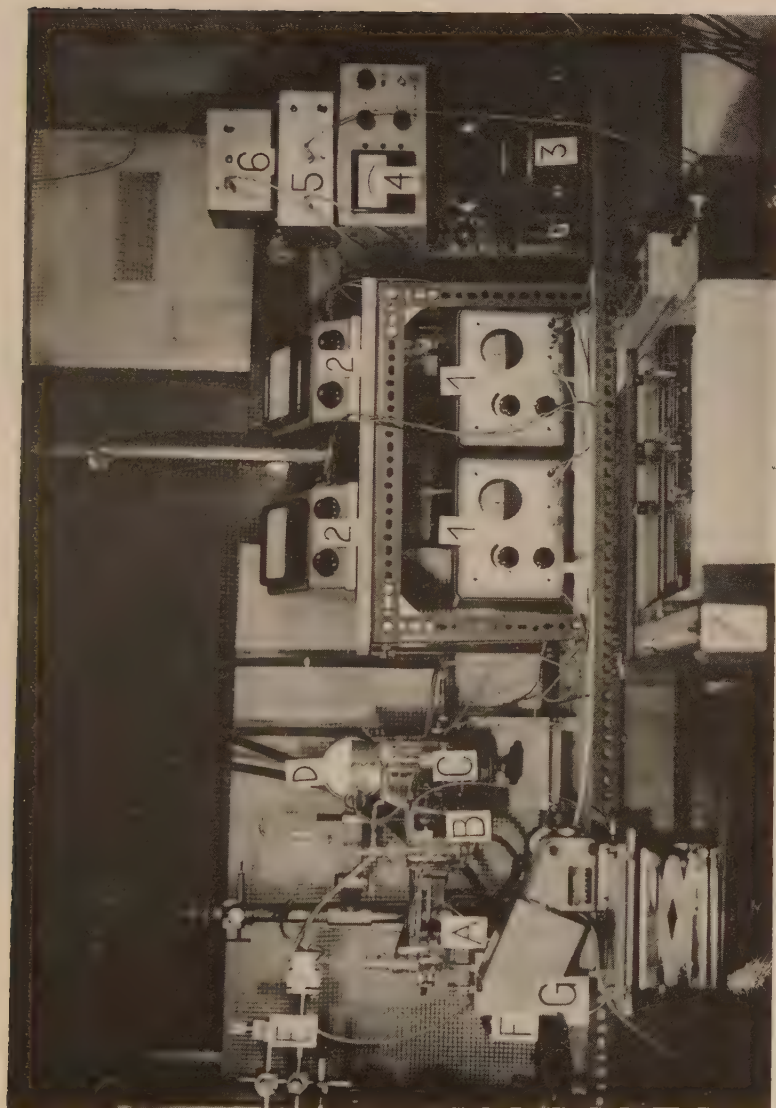


Abb. 1

Legende zu Abb. 1 - Seite 2 a

A	=	Muskelkammer
B	=	Oxygenatorkammer
C	=	Waschflasche
D	=	Präzisionsdruckmanometer
E	=	Weggeber
F	=	Magnetrührer
G	=	Stempelpumpe
1	=	Stabilisierte Polarisationsspannung
2	=	Nanocamperemeter
3	=	Potentiometergegenschaltung
4	=	Rateometer
5	=	Spitzenwertmeßgerät
6	=	Netzgerät für Rateometer

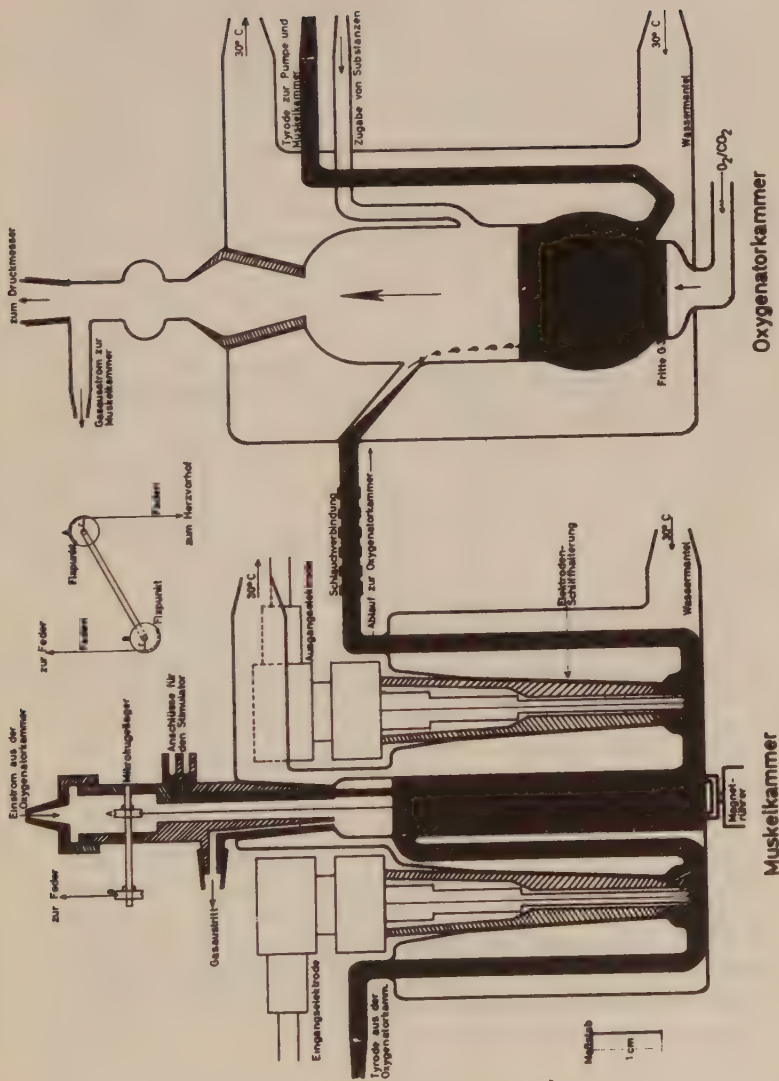


Abb. 2

Die Tiere wurden durch Nackenschlag getötet, auf ein Präparationsbrett gespannt und nach Medianschnitt und Abpräparation des Felles Bauchhöhle und Thorax eröffnet. Nach Abtrennung der Lungen und Gefäße, sowie der Ventrikel in der Nähe der Vorhofkammergrenze, wurde das verbliebene Vorhofgewebe unter Vermeidung einer Berührung des Sinusknotens aus dem Thorax gelöst und in Petrischälchen - gefüllt mit Tyrodelösung - alles nicht zum Vorhof gehörende Gewebe vorsichtig abgetragen. Die Dauer der Präparation bis zum Einbringen in die mit gesättigter Nährlösung durchströmte Muskelkammer betrug ca. 10 Minuten.

2.) Nährlösungen :

a) Als Nährlösung wurde Tyrode folgender Zusammensetzung verwandt (alle Substanzen "Merck" p.a.):

NaCl	0,8	%
KCl	0,02	%
CaCl ₂	0,02	%
MgCl ₂	0,01	%
NaHCO ₃	0,1	%
NaH ₂ PO ₄	0,005	%

b) 0,3 prozentige Glukose-Tyrodenährlösung : Zu 1000 ml der oben angegebenen Tyrode wurden 3,0 g Glukose D (+) zugegeben (16,6 mM).

3.) Verwendete Substanzen :

Adrenalin (Suprarenin ^(R))	"Hoechst"
g-Strophanthin (reinst, krist.)	"Merck"
Capronsäure	
(äquivalente Mengen NaOH "Merck" + Capronsäure "Riedel de Haen", durch Alkohol (DAB 6) als Salz ausgefällt = Natrium-capronat (Na-Hexanoat), dieses in Alkohol und Wasser umkristallisiert und getrocknet).	

C.) Die Oxygenatorkammer :

1.) Beschreibung der Kammer : (Abb. 3)

Die Oxygenatorkammer bestand aus Glas und hatte eine lichte Höhe von 70 mm und einen inneren Durchmesser von 10 mm (s. Abb. 2, Abb. 3). Über einen kurzen Silikonschlauch von ca. 3 mm Innendurchmesser erreichte die an Sauerstoff ärmere Nährlösung nach Durchfluß durch die Muskelkammer die Oxygenatorkammer. In dieser vermischte sie sich gleichmäßig mit der gesättigten Nährlösung und wurde durch das von unten her durchperlende Gas gleichzeitig erneut aufgesättigt. Das Gasgemisch (96,5 % O_2 , 3,5 % CO_2) strömte durch eine Fritte mit der Porengröße 3 (G 3 - Fritte) in die Kammer. Die umgebende Glaswand über dieser Fritte war absichtlich stark bauchig gehalten: Da die Gasblasen nur über dem Durchmesser der Fritte senkrecht an die Oberfläche sprudelten, entstand am Rand eine Zone O_2 -gesättigter Lösung ohne Gasblasen, aus der mittels der Stempelpumpe die Lösung wieder in die Muskelkammer abgepumpt wurde. Der Durchmesser des Absaugrohres betrug, wie auch alle anderen Zu- und Abflüsse des Oxygenators 2,5 - 3 mm.

Im oberen Drittel hatte die Oxygenatorkammer eine weitere Öffnung. Sie lag gegenüber des Einflußröhrchens für die aus der Muskelkammer zurückfließende Tyrode. Durch sie konnten durch einen eingeführten Mikroschlauch Substanzen der Nährlösung zugegeben werden.

Die Kammer mündete in einen NS 10-Schliff an ihrem oberen Ende. In diesen Schliff wurde ein Kern gleicher Größe eingeschoben, der nach zwei Seiten Öffnungen besaß. Eine Öffnung benutzten wir als Gasabfluß mit Anschluss für den Druckausgleich, um auf diese Weise über dem Flüssigkeitsspiegel in der Muskelkammer den gleichen Druck zu haben, wie in der Oxygenatorkammer. Die zweite Öffnung war durch ein u-förmiges Glasrohr, gefüllt mit einer Wassersäule, verschlossen, an der wir etwaige grobe Druckschwankungen in der Oxygenatorkammer feststellen konnten.

Zwischen diesen zwei Abgängen und dem NS 10-Kern befand sich eine domförmige Auftreibung, in der sich kondensierte Tyrodelösung ansammeln und an den Wänden zurück wieder in die

Oxygenatorkammer laufen konnte (s. Abb. 2 und 3). Auf diese Weise ging uns während eines Versuches keine Flüssigkeit verloren.

Oxygenator- und Muskelkammer mit O_2 -Elektroden und alle ihre Zu- und Abgänge, einschließlich der NS 10-Schleife wurden mittels eines Umlaufthermostaten (Ultra Thermostat NB/DS 803, Colora) über einen Wassermantel konstant auf $30^\circ C$ gehalten.

2.) Der Gasdurchfluß :

a) Druckminderung und Regelung des Gasdurchflusses :

Das Gasgemisch aus einer Stahlflasche wurde nach Druckminderung mittels eines groben Manometers auf 0,5 - 1,0 atü nochmals durch ein Präzisionsdruckmanometer der Firma Dräger (Typ Nr.: D 14400) geschleust. Hier wurde der Druck auf genau $0,4 \text{ kp/cm}^2$ vermindert. Es zeigte sich, daß durch allmähliche Druckerhöhung von 0,1 auf $0,4 \text{ kp/cm}^2$ die Durchperlung in der Oxygenatorkammer zunahm und mit ihr parallel die angezeigte Stromstärke an den Elektroden. Eine Erhöhung des Druckes über $0,4 \text{ kp/cm}^2$ hatte keine weitere Stromstärkensteigerung zur Folge, woraus zu schließen war, daß bei einer Gasdurchflußmenge, bewirkt durch einen Druck von $0,4 \text{ kp/cm}^2$, eine optimale Sättigung der Tyrodelösung unseres Systems erreicht war.

Nach dieser Druckminderung zeigte das Gasgemisch unter den gegebenen Widerstandsbedingungen des Systems an einem Mikro-Gasdurchflußregler der Firma Krohne einen konstanten Fluß von 45 ml/min (= 100 SKT) an. An diesem Gasdurchflußregler konnten wir genau die Dichte unseres Systems überprüfen.

b) Die Waschflasche :

Anschließend wurde das Gas in einer Waschflasche durch Aqua dest. geleitet und dadurch mit Wasserdampf angereichert, sodaß Mengen- und Konzentrationsänderung der Tyrodelösung vermieden wurde.

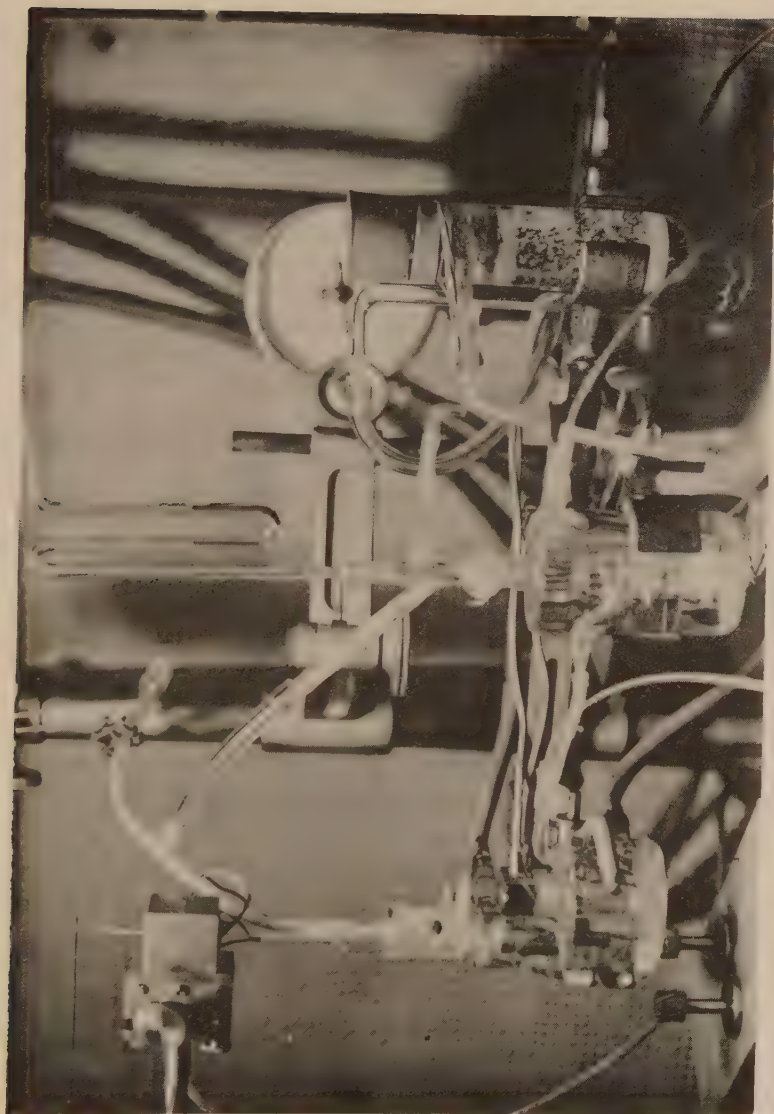


Abb. 3

3.) Der Druckausgleich :

Nach Durchtritt durch die Oxygenatorkammer wurde das Gas in konstantem Strom weitergeleitet. Es zeigte sich dabei, entsprechend früheren Versuchen von GLOMME (1967), notwendig, daß eine Verbindung zur Muskelkammer erforderlich war, um einen Druckausgleich zwischen beiden Kammern zu erzielen. War das nicht der Fall, so bewegte sich an der Ausgangselektrode die Nährlösung im Pumpenrhythmus und störte die Messung. Mit dem Druckausgleich wurde erreicht, daß die Nährlösung in konstantem Strom rein hydrostatisch aus der Muskelkammer in die Oxygenatorkammer abfloß.

Im Verlauf der Versuche erwies es sich als besser, den Druckausgleich aus der Muskelkammer nicht als Seitenschluß in das ausströmende Gas einmünden zu lassen, sondern im Hauptschluß alles Gas über die Muskelkammer nach außen zu leiten. Nur so war es möglich, bei Einbringen der Herzvorhöfe Störungen des Gleichgewichtes in der Sauerstoffsättigung zu vermeiden.

D.) Muskelkammer und Sauerstoffelektroden :

1.) Beschreibung der Kammer : (Abb. 2 und 3)

Die Muskelkammer bestand wie die Oxygenatorkammer vollständig aus Glas.

Die eigentliche Muskelkammer und die Plexiglashalterung für die Herzvorhöfe und ferner die Einsteckschliffe für die O_2 -Elektroden, samt Zu- und Ableitungen für die Tyrodennährlösung wurden von einem Wassermantel umgeben und ständig auf $30^{\circ}C$ gehalten. Die Gesamthöhe der Muskelkammer betrug 70 mm. Davon waren 15 mm einem NS 10-Schliff zum Einsetzen der Plexiglashalterung für den Herzvorhof vorbehalten. Der innere Durchmesser der Kammer betrug 10 mm.

Die Länge der beiden Elektrodeneinsteckschliffe war 20 mm, ihr Durchmesser an der schmalsten Stelle (unten) 5,5 mm, an der breitesten Stelle (oben) 8,2 mm.

Der innere Durchmesser der Zu- und Ableitungsröhrchen für die Nährlösung betrug 2 - 2,5 mm. Die Zu- und Ableitungsstücke für das thermostatisierte Wasserbad bestanden aus Normal - schliffröhrchen der Größe NS 10.

In ähnlicher Weise wie schon in den Arbeiten von MÜLLER (1965), PETER (1967) und GLOTT (1967) beschrieben, wurde der Herzvorhof - an einer Plexiglashalterung hängend - von oben in die Muskelkammer eingeschoben. An der Plexiglashalterung befanden sich unten zwei Elektroden, mit denen der Vorhof elektrisch gereizt werden konnte. Das Flüssigkeitsvolumen der Muskelkammer betrug ca. 5 ml Nährlösung.

Die oxygenierte Nährlösung wurde mittels einer Stempel - pumpe (Heidolph Elektro KG, Kelheim; Getriebetype RZG, stufen - los regelbar, n 1,99 - 19,9) über einen Silikonschlauch (innerer Durchmesser 3 mm) durch Mikroschläuche aus Polyäthy - len (Innen- $\varnothing$ 1 mm, Außen- $\varnothing$ 1,5 mm) aus der Oxygenatorkammer abgesaugt und blasenfrei nach passieren der Eingangselektrode in die Muskelkammer von oben eingepumpt. Am unteren Ende der Muskelkammer floß die Nährlösung ab, passierte die Ausgangs - elektrode und gelangte in konstantem Strom hydrostatisch in die Oxygenatorkammer. Die Höhe des Flüssigkeitsspiegels in der Muskelkammer konnte durch Änderung der Höhe der Oxygena - torkammer über Mikroschrauben genau einreguliert werden.

Die Plexiglasschliffhülsen (Überwurfhülsen), die gleich - zeitig das Elektrodengehäuse darstellten, passten genau in die Elektrodeneinsteckschliffe vor und hinter der Muskel - kammer (s. Abb. 2). Sie konnten maximal so weit eingeschoben werden, daß die Stirnseite der Elektrode frei in den unter ihr vorbeiziehenden Nährlösungsflüssigkeitsstrom zu liegen kam. Der Boden der Muskelkammer fiel mit dem Glasboden des umgebenden Wärmemantels zusammen. Die Plexiglashalterung für den Herzvorhof endete ungefähr 10 mm über diesem Boden. In diesen Zwischenräumen zwischen Glasboden und Halterung drehte sich ein magnetisch angetriebener Rührkern, eingehüllt in Tef - lon, von den Ausmaßen: 7 mm Länge und 4 mm Durchmesser (Abb.2). Der Raum unter den Elektroden wurde aus technischen Gründen

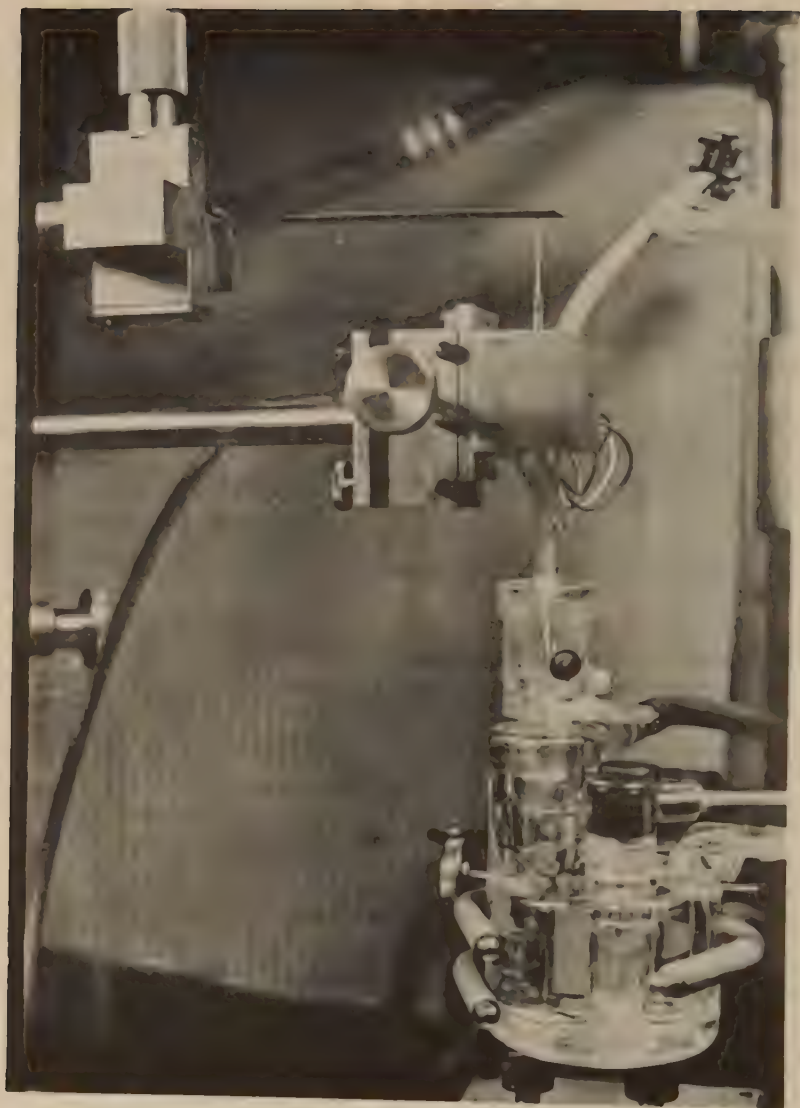


Abb. 4

etwas größer gehalten ($0,5 \text{ ml}^3$) als die Zu- und Abflußrohre. Einmal konnte so durch Rühren eines Magnetkernes unter den Elektroden tonometriert werden, zum Anderen hatte sich gezeigt, daß bei einfachem Kapillardurchfluß Änderungen der Strömungsgeschwindigkeit sich störend auf die Elektrodenmessung auswirkten.

2.) Registrierung von Arbeit und Frequenz :

a) Übertragung der Kontraktionen über einen Weggeber auf den Schreiber : (Abb. 4)

Die Herzvorhöfe wurden an den Herzohrspitzen so befestigt, daß jeweils der linke Vorhof in eine Plexiglashalterung geklemmt und der rechte an einer Serfine aus einer Platin-Silber-Legierung fixiert wurde.

Entsprechend den früheren Versuchen von MÜLLER (1965), PETER (1967) und GLOMME (1967), wurden die Kontraktionen der Herzvorhöfe über Rollen und Mikrokugellager außerhalb der Kammer nach außen übertragen. In gleicher Weise wurde die Kontraktionsarbeit durch die Auslenkung und Spannungsänderung einer Blattfeder bestimmt, welche durch die Kontraktionen bewegt wurde (Abb. 4). Die Berechnungsgrundlagen sind bereits früher (SIESS, MÜLLER, PETER, 1967) ausführlich dargelegt worden.

Während früher über Dehnungsmeßstreifen und eine Dehnungsmeßbrücke die Auslenkung der Feder registriert wurde, wurde in unseren Experimenten ein induktiver Weggeber benutzt. Bei diesem induktiven Weggeber verändert die Lage eines reibungslos geführten Magnetkernes von ca. 1 g Masse die elektromagnetische Koppelung zwischen zwei Magnetspulen. Durch einen speziellen Aufbau der Spulen (Differentialüberträger) wirken auf den Magnetkern keine Gegenkräfte. Der Vorteil des Weggebers zeigte sich in der geringen Aufwendigkeit der Apparatur. Der Hersteller (G. L. Collins, Corp., Long Beach, Calif.) garantiert für eine Auslenkung von $\pm 2,5 \text{ mm}$ von der Nulllage eine Linearität der Ausgangsspannung von 0,5 %. Laut dem Weggeber beigefügtem Protokoll war die Abweichung der Linearität kleiner. Die Voraussetzung für eine exakte Arbeitsberechnung der Herzleistung war damit gegeben.

In einem Teil der Versuche wurden die Aktionen direkt auf den Schreiber übertragen. Um bei der hohen Frequenz der Herzvorhöfe genaue Meßwerte zu erzielen, war das Schreiber - system (Servomotor) des Schreibers nicht geeignet. Es wurde daher vom Zentralen Labor für Elektronik der Philipps-Univer - sität Marburg (Leiter: Dr. M ü l l e r) ein Spitzenwertmeß - gerät entwickelt, bei dem auf zwei Kanälen getrennt die Di - astole und die Systole in ihren Spitzen erfaßt und als Linie aufgezeichnet wurden (s. Abb. 1, Nr. 5). Damit konnten auch Kontraktionen als Verschiebung der diastolischen Linie regis - triert werden.

b) Das Ratemeter zur Frequenzbestimmung : (Abb. 1)

Die Frequenz der Herzvorhöfe wurde auf einem weiteren Kanal des Direktschreibers parallel zu den Kontraktionsampli - tuden aufgezeichnet. Die Einzelimpulse hierzu wurden hinter dem Weggeber abgenommen und von einem Ratemeter (Ratemeter PW 4242, Fa. Philips) über 10 sec bis 60 sec integriert und auf ± 2 Schläge/min abgelesen. Nur bei sehr kleinen Amplitu - den reichte die Impulsgröße für das Ratemeter nicht mehr aus (s. Abb. 1, Nr. 4).

c) Berechnungsgrundlagen für die Leistung des Herzvorhofs :

Zur Berechnung der Arbeit des Herzvorhofes war eine ge - naue Aufnahme der Korrelation Spannung - Weg der Feder not - wendig. Da die Wegstrecken, die der Herzmuskel beschreibt, relativ klein sind, wurden die Auslenkungen der Feder bei der Belastung mit verschiedenen Gewichten mit Hilfe eines Pro - jektors vergrößert (Vergrößerung 1 cm : 28,3 cm).

Die Auslenkungen der Feder wurden bei 0,5 - 5,0 g in Abständen von jeweils einem halben Gramm gemessen. Dabei zeig - te sich in dem gemessenen Bereich eine klare lineare Bezie - hung zwischen Auslenkung und Spannung (Tab. 1).

Unter Berücksichtigung der Vergrößerung durch den Pro - jektor von 1 cm auf 28,3 cm läßt sich aus den Werten der Tabelle 1 die tatsächliche Federauslenkung für die einzelnen

Tabelle 1

Auslenkung der Feder

Gemessene Auslenkung der Feder - 28,3 fache Vergr. in cm bei verschiedener Blattfederlänge

Achsenabstand	5 cm		6 cm		7 cm		8 cm		9 cm	
Belastung	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b
0,5 [g]	5,0	5,0	9,5	9,5	13,7	13,7	22,5	22,5	35,0	35,0 [mm]
1,0	5,0	10,0	10,0	19,5	13,5	27,2	12,5	44,0	34,5	69,5
1,5	5,0	15,0	9,0	28,5	12,5	40,7	22,5	66,5	34,5	104,0
2,0	5,0	20,0	10,0	38,5	13,5	54,2	21,5	88,0	34,0	138,0
2,5	5,0	25,0	9,0	47,5	13,5	67,7	22,0	110,0	34,5	172,5
3,0	5,0	30,0	9,0	56,5	13,5	81,2	21,0	131,0	34,0	206,5
	s = 0,35 mm		s = 0,66 mm		s = 0,95 mm		s = 1,545 mm		s = 2,43 mm	

Tatsächliche Auslenkung für 8 cm Federlänge bei 1 g Belastung = 1,545 mm Auslenkung

a) Gemessene Auslenkung bei 0,5 g Belastungszuwachs

b) Gesamtauslenkung vom Nullpunkt

s = tatsächliche Auslenkung bei jeweiligem Achsenabstand

In einem Teil der Versuche wurden die Aktionen direkt auf den Schreiber übertragen. Um bei der hohen Frequenz der Herzvorhöfe genaue Meßwerte zu erzielen, war das Schreibersystem (Servomotor) des Schreibers nicht geeignet. Es wurde daher vom Zentralen Labor für Elektronik der Philipps-Universität Marburg (Leiter: Dr. Müller) ein Spitzenwertmeßgerät entwickelt, bei dem auf zwei Kanälen getrennt die Diastole und die Systole in ihren Spitzen erfaßt und als Linie aufgezeichnet wurden (s. Abb. 1, Nr. 5). Damit konnten auch Kontraktionen als Verschiebung der diastolischen Linie registriert werden.

b) Das Ratemeter zur Frequenzbestimmung : (Abb. 1)

Die Frequenz der Herzvorhöfe wurde auf einem weiteren Kanal des Direktschreibers parallel zu den Kontraktionsamplituden aufgezeichnet. Die Einzelimpulse hierzu wurden hinter dem Weggeber abgenommen und von einem Ratemeter (Ratemeter FW 4242, Fa. Philips) über 10 sec bis 60 sec integriert und auf ± 2 Schläge/min abgelesen. Nur bei sehr kleinen Amplituden reichte die Impulsgröße für das Ratemeter nicht mehr aus (s. Abb. 1, Nr. 4).

c) Berechnungsgrundlagen für die Leistung des Herzvorhofs :

Zur Berechnung der Arbeit des Herzvorhofes war eine genaue Aufnahme der Korrelation Spannung - Weg der Feder notwendig. Da die Wegstrecken, die der Herzmuskel beschreibt, relativ klein sind, wurden die Auslenkungen der Feder bei der Belastung mit verschiedenen Gewichten mit Hilfe eines Projektors vergrößert (Vergrößerung 1 cm : 28,3 cm).

Die Auslenkungen der Feder wurden bei 0,5 - 5,0 g in Abständen von jeweils einem halben Gramm gemessen. Dabei zeigte sich in dem gemessenen Bereich eine klare lineare Beziehung zwischen Auslenkung und Spannung (Tab. 1).

Unter Berücksichtigung der Vergrößerung durch den Projektor von 1 cm auf 28,3 cm läßt sich aus den Werten der Tabelle 1 die tatsächliche Federauslenkung für die einzelnen

Tabelle 1

Auslenkung der Feder

Gemessene Auslenkung der Feder - 28,3 fache Vergr. in cm bei verschiedener Blattfederlänge

Achsenabstand	5 cm		6 cm		7 cm		8 cm		9 cm	
Belastung	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b
0,5 [g]	5,0	5,0	9,5	9,5	13,7	13,7	22,5	22,5	35,0	35,0 [mm]
1,0	5,0	10,0	10,0	19,5	13,5	27,2	12,5	44,0	34,5	69,5
1,5	5,0	15,0	9,0	28,5	12,5	40,7	22,5	66,5	34,5	104,0
2,0	5,0	20,0	10,0	38,5	13,5	54,2	21,5	88,0	34,0	138,0
2,5	5,0	25,0	9,0	47,5	13,5	67,7	22,0	110,0	34,5	172,5
3,0	5,0	30,0	9,0	56,5	13,5	81,2	21,0	131,0	34,0	206,5

$$s = 0,35 \text{ mm} \quad s = 0,66 \text{ mm} \quad s = 0,95 \text{ mm} \quad s = 1,545 \text{ mm} \quad s = 2,43 \text{ mm}$$

Tatsächliche Auslenkung für 8 cm Federlänge bei 1 g Belastung = 1,545 mm Auslenkung

a) Gemessene Auslenkung bei 0,5 g Belastungszunahme

b) Gesamtauslenkung vom Nullpunkt

s = tatsächliche Auslenkung bei jeweiligem Achsenabstand

Blattfederlängen errechnen (Tab. 1).

Diese wird ermittelt, indem man den doppelten Quotienten aus der Gesamtauslenkung vom Nullpunkt, der höchsten Belastung und der Vergrößerungskonstanten bestimmt.

Die tatsächliche Federauslenkung bei einer Blattfederlänge von 8,0 cm betrug zum Beispiel:

$$131,0 \text{ cm} : 3,0 \text{ g} : 28,3 \text{ cm} = 1,545 \text{ mm}$$

Tabelle 2

Tatsächliche Federauslenkung bei verschiedenen Blattfederlängen.

cm Blattfederlänge	5	6	7	8	9
mm Federauslenkung bei 1 g Belastung	0,3527	0,666	0,956	1,545	2,450

Nach Feststellung der realen Auslenkung der Feder in mm wurden die Auslenkungen der Feder, auf den Schreiber übertragen und bei 0,5 - 2,5 g in Abständen von jeweils einem halben Gramm die Ausschläge gemessen. Für eine Blattfederlänge von 8 cm und der Auslenkung von 1,545 mm/g ergab sich bei der Empfindlichkeit von 10 mVolt, wobei jeweils nach 0,5 g Spannungsänderung der Magnetkern wieder auf die untere Grenze der Linearität zurückgestellt wurde, folgende Beziehung:

Tabelle 3

Gewicht (g)	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5
Ausschlag (cm)	4,1	8,2	12,3	16,4	20,35

Damit läßt sich die Arbeit pro Schlag und die Leistung als Arbeit pro Stunde wie folgt berechnen : (Abb. 5)

Spannungsänderung P mg	Auslenkung s mm	Ausschlag am Schreiber 10 V Gegenspannung
1000 mg	1,545 mm	8,2 cm

A) Arbeit pro Schlag :

$$W_s = x(\text{mg}) \cdot \bar{y}(\text{mm}) + \frac{y \cdot \bar{y} (\text{mg} \cdot \text{mm})}{2}$$

B) Arbeit pro Stunde :

$$W_h = W_s \cdot \text{Frequenz} \cdot 60 \cdot \text{mg} \cdot \text{mm/h}$$

$$W_h = \frac{W_s \cdot \text{Frequenz} \cdot 60}{1000} \cdot \text{cmg/h}$$

$$W_h = (y' \cdot 185,0 + y'^2 \cdot 11,21) \cdot \text{Freq.} \cdot 6 \cdot 10^{-3} \text{ cmg/h}$$

x = Vorspannung

$\bar{y}$ = Auslenkung der Feder bei Kontraktion

y = Zusatzspannung bei Kontraktion

y' = Kontraktionsamplitude am Schreiber (cm)

$$y = y' \cdot \frac{1000 \text{ mg}}{8,2 \text{ cm}} = y' \cdot 121,21 \text{ mg}$$

$$\bar{y} = y' \cdot \frac{1,545 \text{ mm}}{8,2 \text{ cm}} = y' \cdot 0,185 \text{ mm}$$

$$W = (x \cdot \bar{y} + \frac{y \cdot \bar{y}}{2}) \text{ mm mg}$$

X = VORSPANNUNG mg

$\bar{y}$ = FEDERAUSLENKUNG IN mm UNTER Y mg KONTRAKTIONSZUSATZSPANNUNG

Y = KONTRAKTIONSZUSATZSPANNUNG mg

$$E_{\min} = W \cdot F \text{ cmg/min}$$

$$E_h = E_{\min} \cdot 60 \text{ cmg/h}$$

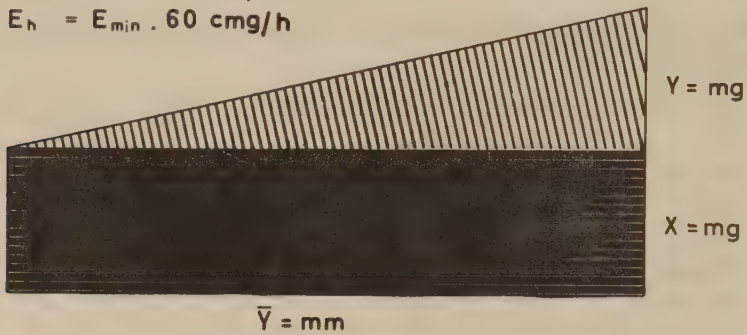


Abb. 5

E.) Die Sauerstoffelektroden :

1.) Bauart, Schaltung und technische Daten : (Abb. 6 - 8)

a) Theoretische Grundlagen der Sauerstoffdruckmessung :

Durch Anlegen einer negativen Spannung an die Platin - elektrode wird der an ihre Oberfläche diffundierende Sauer - stoff durch Anlagerung von zwei Elektronen zu H_2O_2 und durch zwei weitere zu Wasser reduziert. Im neutralen oder alkali - schen Medium verläuft der Vorgang wahrscheinlich folgender - maßen ab (KOLTHOFF und LINGANE, 1952; TÖDT, 1958; GLEICH - MANN und LÜBBERS, 1960) :



Bei dieser Reaktion wird laufend Sauerstoff verbraucht, wobei das pH der Lösung ins Alkalische verschoben wird. "Je mehr Sauerstoffmoleküle an der Platinoberfläche verbraucht werden, um so stärker ist der im Meßkreis fließende Strom, der Re - duktionsstrom oder auch Diffusionsstrom genannt wird.

Bei Erhöhung der angelegten Spannung an die Platinelek - trode steigt dieser Strom zunächst an, bis er so groß wird, daß alle an der Platinoberfläche pro Zeiteinheit anzutreffen - den Sauerstoffmoleküle reduziert werden. Die Sauerstoffkon - zentration ist dann an der Platinoberfläche gleich Null. In diesem Fall wird die Stromstärke allein durch die Menge des nachdiffundierenden Sauerstoffes, bei unseren Versuchen dem - jenigen aus der Nährlösung, bestimmt, das heißt, eine Er - höhung der Spannung hat keinen Einfluß mehr auf die Strom - stärke. Jetzt ist der Bereich des sogenannten Diffusions - grenzstromes erreicht. Dieser nimmt mit dem Sauerstoffgehalt einer Lösung zu und ist damit dem Sauerstoffdruck in der Lösung proportional" (GLEICHMANN und LÜBBERS, 1960).

b) Der polarographische Meßkreis : (Abb. 6)

Der polarographische Meßkreis (Abb. 6) besteht aus der Spannungsquelle, mit der verschieden große Spannungen an die

Meßkreis zur polarografischen Messung des Sauerstoffdruckes.

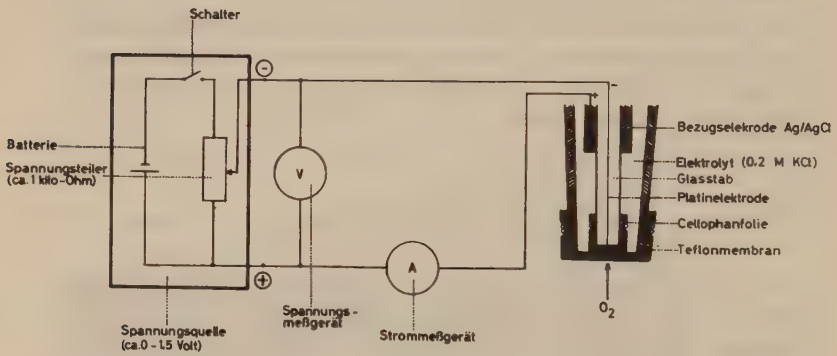


Abb. 6

polarographische Meßzelle angelegt werden können. Die Meßzelle besteht aus der Pt-Elektrode und einer Bezugselektrode (z. B. Ag/AgCl), die in einem Elektrolyten (z. B. 0,2 m KCl) eintauchen. Die Pt-Elektrode wird mit dem negativen, die Bezugselektrode mit dem positiven Pol der Spannungsquelle verbunden. Der im Meßkreis fließende Strom läßt sich auf dem Instrument A (Nanoamperemeter, Fa. Knick, Berlin) ablesen, die Größe der Polarisationsspannung wird auf dem Spannungsmeßgerät (V) (eingebaut in die stabilisierten Polarisationsspannungen) eingestellt.

Eine stabilisierte Polarisationsspannung lieferte die in der Elektronikwerkstatt des Institutes für Angewandte Physiologie der Philipps-Universität Marburg (Direktor: Prof. Dr. D. W. Lübbers) entwickelte und hergestellte stabilisierte Polarisationsspannungsbatterie (9 Volt).

c) Aufbau der Meßanordnung : (Abb. 7)

Die von uns verwendete Pt-Elektrode war im Institut für angewandte Physiologie (Prof. Dr. Lübbers) entwickelt worden und wurde uns dankenswerterweise zur Verfügung gestellt.

Meß- und Bezugselektrode liegen gemeinsam hinter einer gasdurchlässigen, wasserabstoßenden Membran (Clark Prinzip). Beide sind daher von der Tyrodennährlösung getrennt und weitgehend vor Verschmutzung und chemischen Veränderungen geschützt. Die Meßelektrode besteht aus einem Platindraht, der in Glas luftblasenfrei eingeschmolzen ist. Als beste Dicke bewährte sich für unsere Zwecke ein Pt-Draht von 50 μ Durchmesser. Die Stirnseite der Elektrode ist poliert. Als Bezugselektrode dient eine Silberselektrode (Ag/AgCl). Sie ist bis auf eine 1 cm lange freie Fläche mit Araldit in ein Plexiglasrohr eingegossen. Diese freie Fläche taucht in den Elektrolyt ein. Nach Versuchen mit verschiedenen molaren KCl-Lösungen erwies sich die Konzentration von 0,2 molar für die Stabilität und Reaktionsgeschwindigkeit am günstigsten. Dies entspricht Beobachtungen des Institutes für angewandte Physiologie (Prof. Dr. D. W. Lübbers) der hiesigen Universität.

Zur Stabilisierung der Diffusionsstrecke wird eine 12 μ dicke Folie aus Cellophan zwischen die Austrittsstelle des Platindrahtes und die Teflonmembran gebracht. (GLEICHMANN und LÜBBERS, 1960).

Diese Cellophanfolie wird an dem ca. 2 cm langen Glasstab, in dem der Platindraht eingeschmolzen ist, mit einem dünnen Seidenfaden, der vorher ausgekocht war, um etwaige chemische Verunreinigungen zu eliminieren, befestigt. Das Cellophan wird einige Stunden lang vor dem Aufziehen auf die Elektrode, am besten über Nacht, in 0,2 m KCl eingeweicht. Dadurch wird ein glattes Anliegen des Cellophans an der Stirnfläche der Elektrode erreicht und eine mögliche Faltenbildung vermieden. Außerdem kann in diesem Zustand das ursprünglich 12 μ dicke Cellophan noch etwas gedehnt werden. Über das Elektrodengehäuse aus Plexiglas wird eine 12 μ dicke Teflonmembran gespannt. Sie wird mit Gummifäden*) auf den Plexiglasschliffen gehalten. Diese Membran trennt die Nährlösung von der Elektrolytlösung der Elektrode und verhindert ein Einströmen von Kalium in die Nährlösung. Sie ist für Gase wie Sauerstoff durchlässig.

*) Für die kostenlose Überlassung danken wir der Firma
G. B ö r n e r, Bad Hersfeld.

d) Vorbereitung der Elektroden : (Abb. 7)

Nach Aufbinden einer Teflonmembran (8) wird das Gehäuse (1) mit filtrierter 0,2 m KCl-Lösung gefüllt. Danach wird eine 12 μ dicke Cellophanfolie auf die Pt-Oberfläche gelegt und an dem Stab der Elektrode (3) wie beschrieben befestigt. Der Elektrodeneinsatz (3) wird gleichmäßig in das Elektrodengehäuse (1) eingeführt und der Schraubring (14) mit der Schraubhalterung (11) verschraubt.

e) Pflege der Elektroden :

Sichtbare und unsichtbare Verschmutzung der Platinoberfläche führt bei der Messung zu Störungen mit folgenden Symptomen: Die Eichkurve verläuft nicht mehr linear, sie geht nicht mehr durch den Nullpunkt (= Erhöhung des Reststromes), die Stufe im Polarogramm wird steiler, die Elektrode wird

anfälliger gegenüber elektrischen Störungen. Tritt eines oder mehrere dieser Symptome auf, so hat sich folgendes Vorgehen bewährt :

1.) Mit einer Rasierklinge wird der Gummifaden über der Plexiglashülse durchtrennt und nach Entfernen des Teflons diese abgenommen. Sie wird gründlich in einer Reinigungslösung aus RBS (20 prozentiges Konzentrat der Fa. Braun, Melsungen, Verd. 1 : 5) oder ähnlichen Spülmitteln gereinigt und anschließend unter fließendem Aqua dest. gespült. Es muß besonders darauf geachtet werden, daß alle Fettspuren, die an die Innenfläche des Schliffes gelangt sein könnten, entfernt werden. Auch die kleinsten Spuren von Fett können, wenn sie auf die Elektrodenoberfläche gelangen, eine exakte Messung verhindern.

2.) Den Seidenfaden, der das Cellophan auf der Elektrodenoberfläche befestigt hält, wird ebenfalls mit einer Rasierklinge durchtrennt. Die Trennung mit einer Schere durchzuführen ist unzumutbar, da durch unsachgemäßen oder ungewollten Druck der Glasstab mit dem eingeschmolzenen Pt-Draht sehr schnell aus der Bezugselektrode, in der er gehalten wird, herausbrechen kann.

3.) Die Cellophanfolie wird von der Stirnfläche der Elektrode abgezogen. Wir halten es für ratsam, diesen Vorgang mit einem Filterpapier zu tun, um evtl. an den Fingerkuppen haftende Verunreinigungen, insbesondere Fettspuren, nicht zusätzlich auf die Elektrodenoberfläche zu bringen. In diesem Zustand haben wir die Elektroden nun zunächst unter fließendem Wasser abgewaschen. Hierbei muß beachtet werden, daß keine Flüssigkeit in den Kopf der Elektrode gelangt. Auf diese Weise können an den Ableitungsdrähten Oxydationsprodukte entstehen, die weitere Messungen mit der so geschädigten Elektrode mit Sicherheit zunichte machen. An diesen Vorgang schließt sich die eigentliche Politur der Elektrode an. Durch sie sollen die Verunreinigungen auf der Platinoberfläche entfernt werden. Auf einem Lindenholz**br**ettchen (besonders weiches Holz) wird ein dünnflüssiger Brei aus Eisenoxyd (Fe_2O_3) und Aqua dest. bereitet. Darin wird die Platinoberfläche poliert. Die Elektrode wird am zweckmäßigsten zu diesem Zweck mit Daumen

und Mittelfinger an ihrer Spitze gefaßt, der Zeigefinger übt einen sanften Druck vom Kopf der Elektrode her aus, und mit kreisenden Bewegungen wird die Platinoberfläche durch den Eisenoxydbrei bewegt. Eine zeitliche Begrenzung dieses Poliervorganges kann kaum angegeben werden. Wir haben fest - gestellt, daß eine Elektrode, wenn sie länger in Betrieb ist und bei Eichungen keine wesentlichen Abweichungen mehr zeigt, nur wenig, d. h. kurz und leicht, poliert werden muß. Am sichersten geht man natürlich, wenn man die Elektrode nach jedem Reinigungsvorgang unter einem Mikroskop mit von oben einfallender Lichtquelle betrachtet und so feststellt, ob noch Verunreinigungen vorhanden sind oder nicht. Nach der Politur mit Fe_2O_3 werden mit feuchtem Filterpapier am besten unter fließendem Wasser die Eisenoxydrückstände von der Stirnseite der Elektrode entfernt. Danach erfolgt eine zweite Politur ohne Zusätze nur in reinem Aqua dest. auf einem sauberen zweiten Lindenholzbrettchen. Hiernach wird die Elektrode nochmals mit feuchtem Filterpapier, unter Zuhilfenahme einer Pril- oder RBS-Lösung und nachfolgend mit Aqua dest. gereinigt. Schärfere Reinigungsmittel, evtl. Säuren oder elektrolytische Reinigung eignen sich nicht zur Reinigung, da sie den Platindraht angreifen.

Eventuell nun immer noch anhaftende Schmutzteilchen werden so entfernt, daß man die Elektrodenoberfläche auf einem angefeuchteten Samtläppchen, das auf einem flachen Korken von ca. 5 cm Durchmesser aufgespannt ist, in den gleichen kreisförmigen Bewegungen reibt, wie oben beschrieben. Dieser Vorgang wird zweckmäßigerweise auch unter fließendem Wasser ausgeführt, damit die kleinen Schmutzpartikelchen sofort weggespült werden können. Anschließend wird die Elektrode nochmals gründlich mit Wasser abgespült.

Wenn eine Elektrode einmal auf diese Art sauber poliert ist und sich schon längere Zeit in Meßvorgängen bewährt hat, halten auch wir - wie auch manche andere Autoren - es nicht für sinnvoll, die Elektrode bei jedem Neubau wieder mit Fe_2O_3 zu polieren. Wir haben solche Elektroden dann lediglich gründlich mit destilliertem Wasser abgespült und sie danach auf einem kleinen Stückchen Fensterleder, das vorher ausgekocht worden war, abgerieben.

Soll die Elektrode nicht sofort betriebsfertig bespannt werden, so kann sie in diesem gereinigten Zustand in kleinen Flaschen, gefüllt mit Aqua dest., aufbewahrt werden. Auf diese Weise wird der Glasteil der Elektrode in einem dauernden Quellungszustand gehalten und sie ist vor Austrocknung geschützt.

Betriebsfertig mit Teflon bespannte Elektroden können im Trockenen aufbewahrt werden, da die KCl-Lösung die Quellung übernimmt. Beim Einsetzen der Elektrode in die Schliffe der Muskelkammer muß darauf geachtet werden, daß evtl. auskristallisiertes KCl an der Überwurfhülse nicht in die Nährlösung gelangt.

f) Die Kugelschliffelektroden :

Im Anfang unserer Versuche benutzten wir eine Pt-Elektrode mit einem Kugelschliff, d. h. die Austrittsstelle des Pt-Drahtes befand sich in einem kugelförmig aufgetriebenen Kopf aus Glas, der genau in dazu passende Vertiefungen vor und hinter der Muskelkammer paßte, unter denen die gesättigte Tyrode im Kapillarspalt hindurchfloß (angefertigt durch Fa. Eschweiler, Kiel).

Dieser Kugelkopf wurde für den Aufbau ebenfalls mit einer eingeweichten Cellophanfolie überspannt, und mittels genau passenden Gummiringen fixiert. Danach wurde ein Plexiglasgehäuse, bespannt mit Teflon und fixiert mit Gummiringen, über die ganze Länge der Elektrode geschoben. Der Teil der Membran, der den Kugelkopf der Elektrode umgab, wurde nochmals mit einem kleineren Gummiring straff gespannt. Dadurch sollte eine Faltenbildung vermieden werden und eine gute Abdichtung in der Muskelkammer erreicht werden. Zum Überwerfen der Gummiringe waren eigens angefertigte Metallhülsen notwendig, auf die die Ringe aufgespannt wurden und dann an der vorgesehenen Stelle abgestreift wurden. Im oberen Drittel der Plexiglas-hülle befand sich ein Einfüllloch für die Elektrolytlösung.

Im Verlauf der Versuche zeigten sich bei dieser Elektrode aber schwerwiegende Nachteile :

- a) Die Elektrode hielt zwar gut konstant bei kleinen Sauerstoffdrucken, dagegen nicht bei den in unseren Versuchen notwendigen O_2 -Konzentrationen von 96,5 Vol. % O_2 .
- b) Die Stelle, an der Platin- und Bezugselektrode mit dem negativen bzw. positiven Pol der Spannungsquelle verlötet waren, war durch ein Kunststoffgehäuse abgeschirmt. Diese einfache Art der Abschirmung genügte nach unseren Beobachtungen nicht aus, um kleine Fremdströme aus der nahen Umgebung fernzuhalten, die die Messungen empfindlich beeinflussen können.
- c) Die Befestigung der Plexiglashülse erfolgte nur durch Aufschieben auf einen Gummiring. Dies gab der Elektrode einen zu unsicheren Halt und führte dazu, daß bereits geringe Erschütterungen oder Druckänderungen im System der Meßergebnisse verfälschte.
- d) Der Kugelkopf am unteren Ende der Elektrode mit der Austrittsstelle des Platindrahtes paßt genau in einen für ihn hergestellten Hohlchliff in der Muskelkammer. Daher kommt es, daß nach dem Einbringen dieser Elektrode in die Muskelkammer, Glas auf Glas gepreßt wird, in dessen Zwischenraum sich die dünnen Schichten des Teflons und des Cellophans befinden. Schon geringe Berührungen der Elektrode in senkrechter oder waagrechter Richtung genügen, um diese beiden Schichten zu verzerren, wodurch es sofort zu einer Veränderung des einmal eingestellten Gleichgewichtes kommt.

Da Berührungen im Laufe einer Meßzeit von mehreren Stunden praktisch nie zu vermeiden waren, konnten genaue Meßwerte nie reproduziert werden.

- e) Als nachteilig stellte sich unserer Meinung nach auch das Spannen des Cellophans und des Teflons mit Gummiringen heraus. Diese mußten, auf eine Metallhülse gespannt, über den Kugelkopf der Elektrode geschoben werden. Geringes Verkatzen der Metallhülse oder das Abrutschen eines Gummiringes konnte das Teflon oder das Cellophan, oder sogar beides, beschädigen, so daß es durch Leckströme zu Schwankungen während der Messungen kam. Durch geringe Schädigungen der Teflonmembran konnte ferner auch KCl in die Tyrode gelangen, was sofortigen Stillstand der

Herzvorhöfe hervorrief.

f) Die Verbindung dieser Elektroden zur Polspannung mittels Bananensteckern war nicht abgeschirmt und führte so zu einer zusätzlichen Fehlerquelle.

g) Die Flachschliffelektrode : (Abb. 7 und 8)

Für Messungen, wie wir sie durchgeführt haben, schlagen wir aus den oben genannten Gründen eine andere Konstruktion der Elektrode vor. Ein Teil dieser Elektroden wurde in den Werkstätten der Medizinischen Fakultät der Universität Marburg, Lahnberge, ein anderer Teil von der Firma Eschweiler, Kiel nach unseren Angaben angefertigt.

An Stelle der beschriebenen halbkugeligen Stirnseite der Elektrode bewährte sich besser eine stabförmige Elektrode mit Planschliff, wobei der Rand der Stirnseite abgerundet wurde.

Nach Hochglanzpolitur wurde der Glasstab wie beschrieben mit Cellophan überzogen und mit einem Seidenfaden fixiert. Die Bezugselektrode bestand ebenfalls aus Silber. Den Elektrodenkopf umschirmte ein gut isoliertes Metallgehäuse, das keine Fremdströme an dieser Stelle einwirken ließ. Über ein ebenso gut isoliertes Kabel wurde die Polspannung mittels eines Coaxialsteckers an der Polspannungsbatterie abgenommen und auch der gemessene Strom zu den Nanoamperemetern geleitet. Eine eigens für die Muskelkammer passend geschliffene Plexiglashülse, die über den Stab der Elektrode geschoben wurde, also praktisch einen Schliffkern darstellte, wurde durch eine Überwurfmutter aus Plexiglas an einem aus dem gleichen Material hergestellten Gewinde, das mit dem Elektrodenkopf fest verbunden war, verschraubt und so fixiert.

Die Elektrode saß fest in dieser Hülse, sie hatte keinerlei Bewegungsfreiheit. Mit diesem Plexiglaskern paßte die Elektrode genau in den jeweilig zu ihr gehörenden Glasschliff der Muskelkammer (s. Abb. 2), in der er gut gefettet, gehalten wurde.

Das 12 μ starke Cellophan wurde mehrmals mit Nähseide

Bauelemente der Sauerstoff-Elektrode.

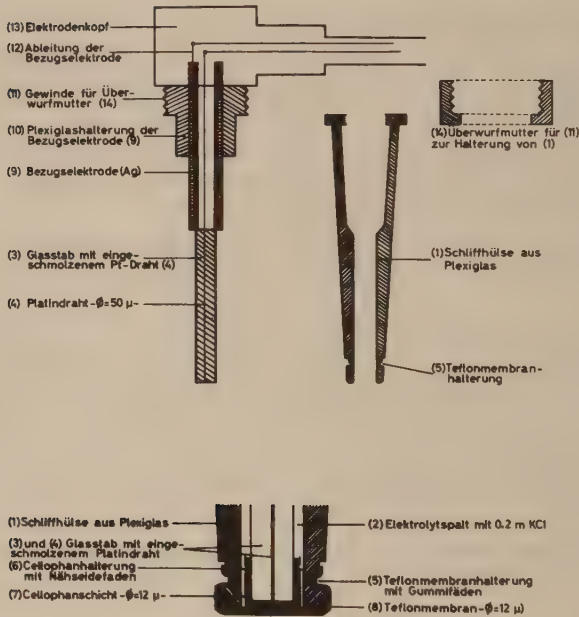


Abb. 7

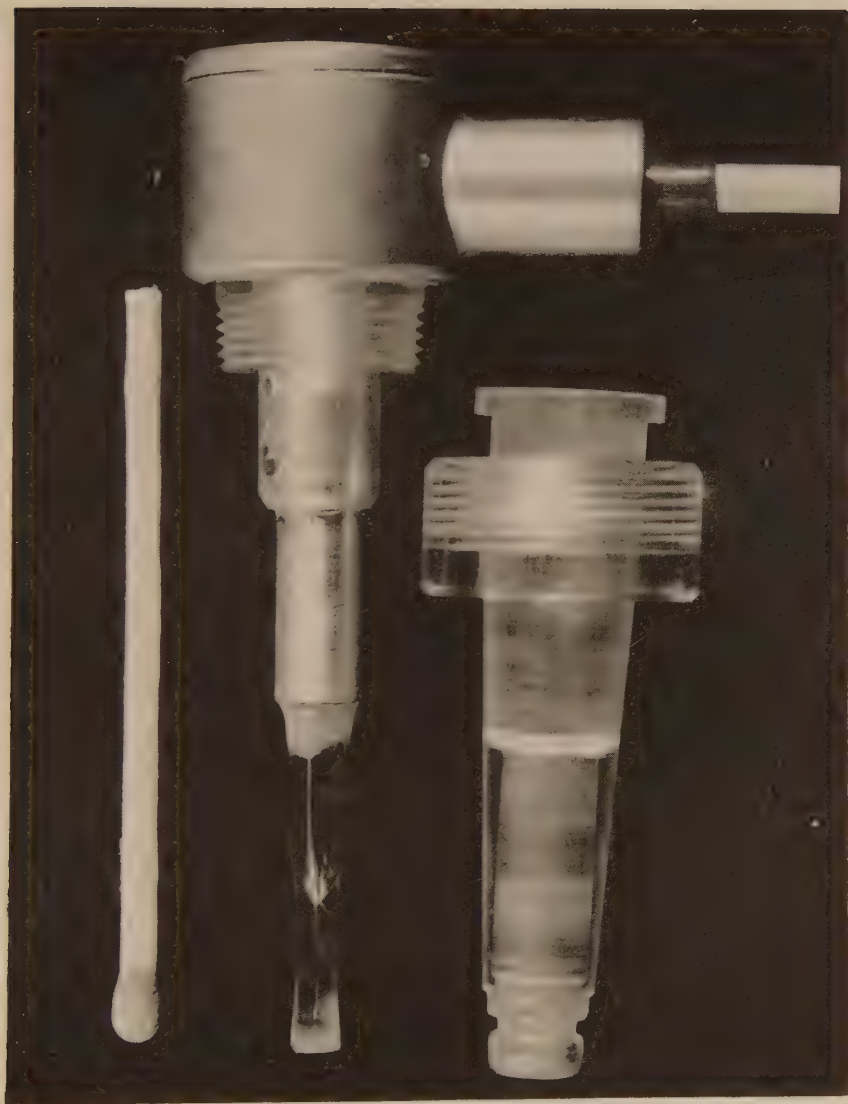


Abb. 8

umschlungen und so an dem Elektrodenglasstab, in den der Pt-Draht eingeschmolzen war, befestigt. In gleicher Weise, allerdings mit einem Gummifaden, wurde das Teflon auf der Plexiglashülse befestigt. Dieser Gummifaden lag in einer kleinen Vertiefung der Hülse, sodaß der Faden nicht störte, wenn die Hülse in den Schliff der Muskelkammer gepreßt wurde (s. Abb.7 (5)). Bei dieser Bauart der Elektrode hängt ihre Stirnseite frei von jeglichem Druck in der Nährlösung. Auch größere Verschiebungen, ein Drehen der Elektrode in dem Glas - schliff zum Beispiel, machen sich nicht mehr bemerkbar.

Maße der Elektrode :

Gesamtlänge :	58,35	mm
Höhe des Metallkopfes / Durchmesser :	13,1	mm/16 mm
Höhe des Plexiglasgewindes / Durchmesser :	5,1	mm/11,8 mm
Länge der sichtbaren Bezugs Elektrode :	19,65	mm
Davon eingegossen in ein Aralditrohr zur besseren Verankerung :	7,05	mm
Sichtbare Länge des platindrahtführenden Glasstabes :	20,5	mm
Durchmesser des Glasstabes an der Stirnseite :	2,8	mm
Durchmesser des Platin-Drahtes :	50	µ
Gesamtlänge der Plexiglashülle :	40,1	mm
Äußerer Durchmesser der Hülse an der breitesten Stelle (oben) :	9	mm
an der engsten Stelle (unten) :	5,5	mm
Innerer Durchmesser der Hülse (oben) :	7,1	mm
Innerer Durchmesser der Hülse (unten) :	3,2	mm
Wandstärke der Hülse :	1,2	mm
Tiefe der eingefrästen Rille zur Aufnahme des Gummibandes :	0,9	mm
Gewindedurchmesser des Schraubringes :	11,8	mm
Gesamthöhe des Schraubringes :	8	mm

2.) Eichnungen :

1.) Bestimmungen des Sauerstoffgehaltes der Mischgase : (Abb. 9a, 9b)

Wir bezogen unsere Mischgase in **großen** Stahlflaschen über die Firma Vogel, Gießen. Die Gasgemische bestanden aus einem Mischgas von Sauerstoff und Stickstoff, bzw. Sauerstoff und Kohlendioxyd. Bei einer groben Überprüfung der Gasgemische stellten wir fest, daß die angegebenen Volumenprozentgehalte mit den von uns festgestellten differierten. Für unsere Eichnungen und besonders für die genaue Berechnung des O_2 -Verbrauches des Herzvorhofes, benötigten wir jedoch die genauen Gehalte an O_2 , N_2 und CO_2 . Diese stellten wir folgendermaßen fest :

a) Bestimmung des O_2 -, N_2 - und CO_2 -Gehaltes der Eichgase mit dem Gasanalysenapparat von Scholander :

Prinzip :

Ein abgemessenes Gasvolumen wird in eine Reaktionskammer überführt. In diese Kammer können Absorptionsflüssigkeiten eingebracht werden, ohne daß eine Veränderung des Gesamtflüssigkeitsinhaltes der Kammer stattfindet. Die Reaktionskammer steht mit einer Kapillare in Verbindung. In dieser Kapillare befindet sich ein Indikatortropfen. Bei der durch Absorption von CO_2 (wird als erstes Gas durch NaOH absorbiert) und O_2 (durch $Na_2S_2O_4$) eintretenden Verringerung des Gasvolumens wird mit einer Mikrobürette die Lage des Indikator tropfens konstant gehalten, indem jeweils eine entsprechende Quecksilbermenge in die Reaktionskammer getrieben wird. Diese Mengen werden mit der Mikrometerbürette (Mikrometerschraube) gemessen. (BARTELS und Mitarb. 1959, SCHOLANDER, 1947).

b) Bestimmung des O_2 -, N_2 - und CO_2 -Gehaltes der Eichgase mit dem Interferometer :

Es handelt sich hierbei um ein optisches Verfahren der quantitativen Analyse von Gasen. Dieses beruht auf der Tatsache, daß jeder Stoff eine spezifische Brechungszahl besitzt. Da es sich bei dem interferometrischen Verfahren um ein Vergleichsverfahren handelt, benötigt man neben der zu analysierenden Substanz eine Vergleichssubstanz, deren optische

Daten bekannt sein müssen. Die Analysen unserer Gase ließen wir im "Anästhesiezentrum der Philipps-Universität Marburg (Direktor: Prof. Dr. Ö h m i g) durchführen (NEBE, 1955).

Diese beiden Arten der Gasanalyse stimmten bis auf geringfügige Abweichungen in der zweiten Stelle hinter dem Komma überein.

Für die von uns angewandten Eichgase erhielten wir folgende Analysenwerte :

Gas I	angeblich	80,0 Vol. % O_2	20,0 Vol. % N_2	
	tatsächlich	81,0 Vol. % O_2	19,0 Vol. % N_2	$\pm 0,27 \%$
Gas II	angeblich	90,0 Vol. % O_2	10,0 Vol. % N_2	
	tatsächlich	90,5 Vol. % O_2	9,5 Vol. % N_2	$\pm 0,25 \%$
Gas III	angeblich	95,0 Vol. % O_2	5,0 Vol. % CO_2	
	tatsächlich	96,5 Vol. % O_2	3,5 Vol. % CO_2	$\pm 0,25 \%$

g) Polarografische Überprüfung der Gasanalysenergebnisse durch Herstellen einer Eichkurve : (Abb. 9a und 9b)

Die auf die oben beschriebenen beiden Arten analysierten Gasgemische konnten wir durch eine dritte Methode überprüfen. Wir brachten die analysierten Volumenprozent Sauerstoff in eine Beziehung zu den durch sie erzeugten Stromstärken, die mit unseren Elektroden gemessen wurden (Abb. 9a, 9b).

Wir erhielten zum Beispiel für zwei Messungen folgende Werte :

a.	81,0	Vol. % O_2	22,35 nA
	90,0	Vol. % O_2	25,10 nA
	96,5	Vol. % O_2	26,80 nA
b.	81,0	Vol. % O_2	22,30 nA
	90,5	Vol. % O_2	24,75 nA
	96,5	Vol. % O_2	26,35 nA

Daß die beiden Messungen nicht übereinstimmten lag daran, daß sie an zwei verschiedenen Tagen mit unterschiedlichem Luftdruck (728,5 und 730,0 Torr) durchgeführt wurden.

Eine Berechtigung zu der Annahme, daß die Gasanalysen korrekt waren, ergab sich daraus, daß die ermittelten Meßwerte

Eichkurve zur Überprüfung der analysierten Gasgemische

Messung bei 730 Torr mit der Elektrode K1/50 bei 30° C
im durchströmenden Gasgemisch - Platindraht - $\phi = 50 \mu$

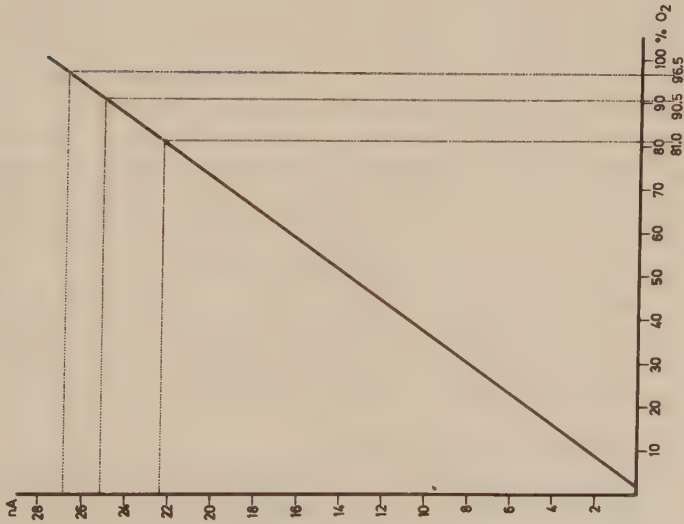


Abb. 9 a

Eichkurve zur Überprüfung der analysierten Gasgemische

Messung bei 728.5 Torr mit der Elektrode K1/50 bei 30° C
im durchströmenden Gasgemisch - Platindraht - $\phi = 50 \mu$

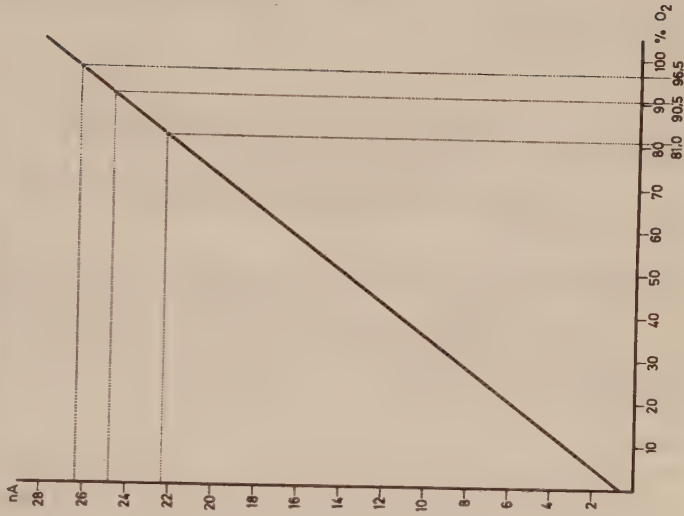


Abb. 9 b

auf einer Geraden lagen, die mit geringer Abweichung durch den Nullpunkt ging.

2.) Eichung der Elektroden und deren Eigenschaften :

(Abb. 10, 11a, 11b, 12a und 12b)

Alle Maßnahmen wurden bei einer Umgebungstemperatur von 30° C vorgenommen.

a) Polarogramme mit verschiedenem O₂-Gehalt der Eichgase :

Wie bereits erwähnt, wird die Platin-Elektrode mit dem negativen, die Bezugselektrode mit dem positiven Pol der Spannungsquelle verbunden. Der im Meßkreis fließende Strom läßt sich auf einem Amperemeter, die Größe der Polarisationsspannung auf einem Voltmeter ablesen (Abb. 10). Die Beziehung zwischen dem gemessenen Strom und der angelegten Spannung kann grafisch in der Stromspannungskurve, dem sogenannten Polarogramm, erfaßt werden (Abb. 11a, 12a).

Bei Gegenwart von Sauerstoff findet man im Polarogramm einen charakteristischen flachen Kurventeil, die sogenannte polarografische Stufe, bei dem eine Spannungserhöhung praktisch zu keiner Erhöhung des fließenden Stroms führt (Diffusionsgrenzstrom). Erst bei stärker zunehmender Spannung steigt der Strom steil an, weil jetzt auch andere stromliefernde elektrochemische Reaktionen (Elektrolyse) an der Elektrode ablaufen. Die Spannung, bei welcher der Diffusionsstrom und damit die charakteristische Sauerstoffstufe erreicht wird, liegt für unsere Elektroden bei ca. 600 - 800 mVolt, gemessen gegen ein Silber-/Silberchloridelektrode. Sie wird als Betriebsspannung an die Elektrode angelegt.

Für verschiedene Sauerstoffdrucke liegt die Stufe etwa im gleichen Bereich, nur die Stufenhöhe, d. h. der fließende Strom ist unterschiedlich. Desgleichen variiert die Stufenhöhe für verschiedene Elektroden (Abb. 11a, 12a).

b) Eichkurven der Elektroden :

Alle hier und im Vorausgegangenen beschriebenen Eichungen beziehen sich auf jene beiden Elektroden, mit denen wir unsere Versuche durchgeführt haben.

Schaltschema der Sauerstoffdruckmessung.

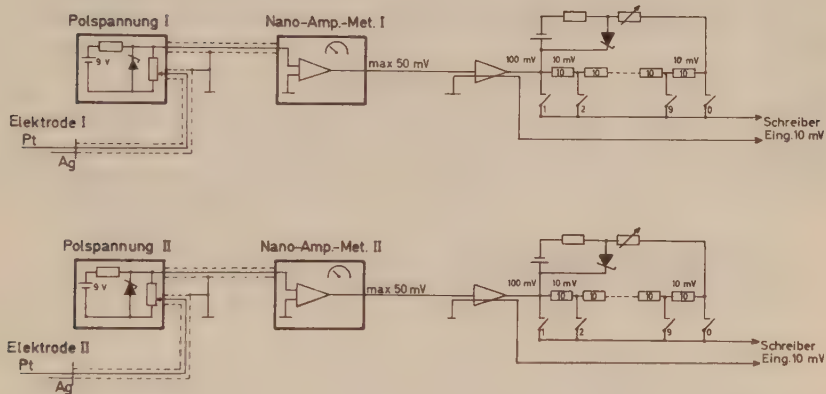


Abb. 10

Polarogramme der Elektrode K1/50

(Platindrath- ϕ 50 μ -Messung im durchströmenden Gasgemisch bei 30° C)

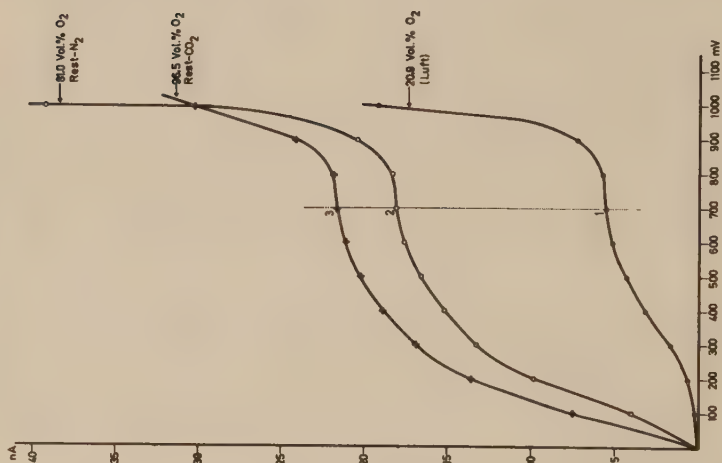


Abb. 11 a

Eichkurve der Elektrode K1/50

(Platindrath- ϕ 50 μ -Messung im durchströmenden Gasgemisch bei 30° C)

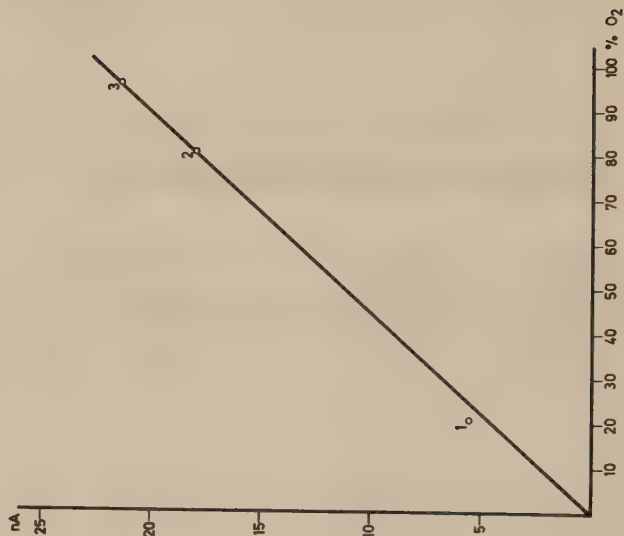


Abb. 12 a

Zeichnet man die aus dem Polarogramm entnommene Stufenhöhe, das heißt die Stromstärke auf dem Plateau, in Abhängigkeit von dem O_2 -Gehalt in Prozent, so ergibt sich daraus die Eichkurve für diese Elektrode (Abb. 11b, 12b). Sie schwankt in der Stärke außerdem mit dem Luftdruck, der Luftfeuchtigkeit, sowie in geringem Umfang mit der Spannung und Dicke der Teflon- und Cellophanmembran.

3.) Eichung der Elektroden im zirkulierenden System nach Sättigung der Tyrodelösung mit den verschiedenen Eichgasen : (Abb. 13 - 18)

Die Sättigung einer Lösung mit Sauerstoff hängt vom Partialdruck und damit von der Sauerstoffkonzentration des durchperlenden Eichgases, dem augenblicklichen Luftdruck, dem Dampfdruck des Wassers bei gegebener Temperatur und der Durchperlungsgeschwindigkeit des Gases ab.

Für die Messung erwies sich außerdem die Strömungsgeschwindigkeit, mit der die gesättigte Tyrodelösung unter der Elektrode vorbeifloß, von großer Bedeutung.

Für die in den folgenden Versuchen eingehaltenen Bedingungen (Temperatur $30^\circ C$, Pumpenumlaufgeschwindigkeit $2 = 1,59 \text{ ml/min}$, Gasdurchfluß bei Fritte G 3, laufendem Rührer in der Muskelkammer, Platindraht-Dicke 50μ) ergibt sich nach Sättigung mit den drei Eichgasen folgende Eichkurve, wie sie in Abbildung 13 dargestellt ist.

Im Vergleich zu den Trockenmessungen bei gleichem Luftdruck liegt die Eichkurve für Eingangs- und Ausgangselektrode etwas niedriger und beträgt bei dem für die Versuche verwendeten Gasgemisch von $96,5 \% O_2/3,5 \% CO_2$ ca. 14% . Diese Differenz ist durch die herabgesetzte Durchflußgeschwindigkeit der Nährlösung unter den Elektroden bedingt. Im Folgenden wurde die Beeinflussung der Eichkurven durch das Minutenvolumen der Pumpe, sowie die Abhängigkeit von Röhreffekten in Kammer und unter den Elektroden und außerdem die Temperaturabhängigkeit geprüft :

Die gemessenen Stromstärken wurden über eine in der Elektronikwerkstatt (H. Balduff) gebaute Potentiometergegenschaltung so gespreizt, daß für den Meßbereich von $96,5 \% O_2$ und $81,0 \% O_2$

Polarogramme der Elektrode K3/50

(Platindraht- $\phi=50\mu$ - Messung im durchströmenden Gasgemisch bei 30° C)

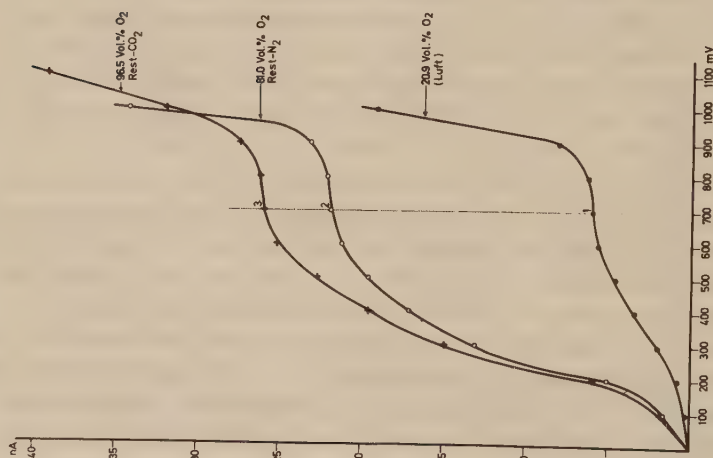


Abb. 11 b

Eichkurve der Elektrode K3/50

(Platindraht- $\phi=50\mu$ - Messung im durchströmenden Gasgemisch bei 30° C)

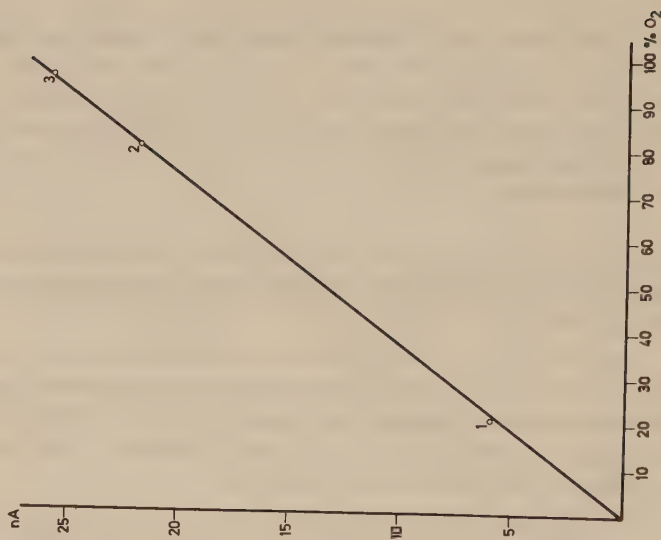


Abb. 12 b

Eichkurven bei Messung des Sauerstoffdruckes im Gasstrom und in Tyrodenährlösung.

Messungen an 2 verschiedenen Tagen mit der Elektrode K 1/50

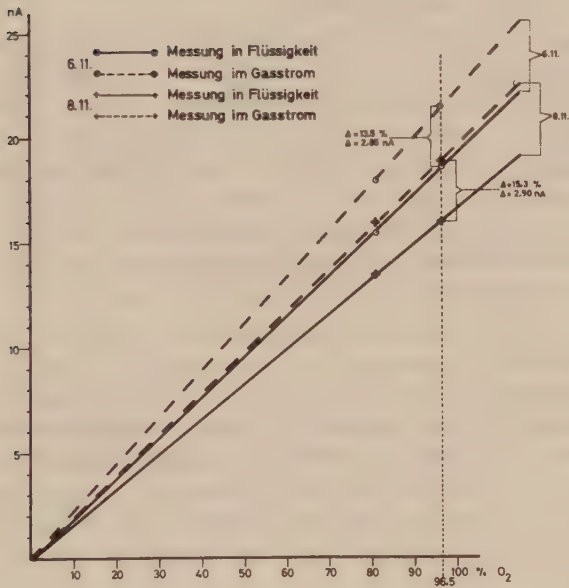


Abb. 13

auf dem Schreiber Meßdifferenzen von etwa 10 - 15 cm erhalten wurden. Der Nullpunkt wurde damit bis zu 2,50 m verschoben (s. Abb. 10).

a) Abhängigkeit der Stromstärke von der Pumpenumlauf-
geschwindigkeit :

Zum Transport der O_2 -gesättigten Nährlösung aus der Oxygenatorkammer in die Muskelkammer diente eine Stempel -
pumpe. Das Laufwerk dieser Pumpe ist zwischen den Skalen -
teilen 0 und 10 stufenlos regelbar.

Eine genaue Bestimmung des geförderten Minutenvolumens ist erforderlich, weil erst mit diesem Faktor die genaue Be -
rechnung des Sauerstoffverbrauches des Herzvorhofes möglich ist. Je größer die Förderleistung, um so geringer ist die Ausschöpfung. Da die Herzvorhofgröße relativ geringen Schwan -
kungen unterliegt, muß die Pumpengeschwindigkeit so ausge -
richtet werden, daß eine optimale Meßgenauigkeit möglich war, ohne daß dabei durch zu langsamen Flüssigkeitsstrom der Stoff- und Sauerstoffaustausch im Herzmuskel gestört wird.

Das geförderte Minutenvolumen wurde mit einem Silikon -
schlauch (Innerer Durchmesser = 3 mm, Außen- $\varnothing$ = 5 mm), der mit seinen Enden mit Mikroschläuchen aus Polyaethylen (Inne -
rer Durchmesser = 1 mm, Außen- $\varnothing$ = 1,5 mm) verbunden war, direkt im System bestimmt, um die gleichen Widerstandsbedin -
gungen wie in den später folgenden Versuchen zu haben. Es ergab sich dabei eine lineare Abhängigkeit der Förderleistung mit der Skaleneinteilung der Pumpe im Bereich zwischen 1 und 10 (Abbildung 14).

Die für unsere Versuche gewählte optimale Förderleistung bei der Einstellung 2 SKT an der Pumpenskala ergab im Mittel -
wert aus 7 Versuchen eine Förderleistung von 1,59 ml/min. Bei Sättigung der Tyrodelösung mit optimaler Durchflußgeschwin -
digkeit von 45 ml/min des Eichgases mit 96,5 % O_2 /3,5 % CO_2 stieg der Stromfluß der Eingangs- und Ausgangselektrode mit zunehmender Förderleistung an und erreichte bei einer Pumpen -
geschwindigkeit von 7 SKT ein Plateau, das bei weiterer Stei -
gerung der Förderleistung kaum noch zunahm (Abb. 15).

Eichkurve der Stempelpumpe

Stempelpumpe: Typ mP1 - Fa. Bühler, Tübingen

Getriebe: Typ RZG - stufenlos regelbar (n=1.99 - 19.9) - Fa. Heidolph, Schwabach

Schlauchmaterial: Silikon Schlauch - A-Ø 5 mm, I-Ø 3 mm

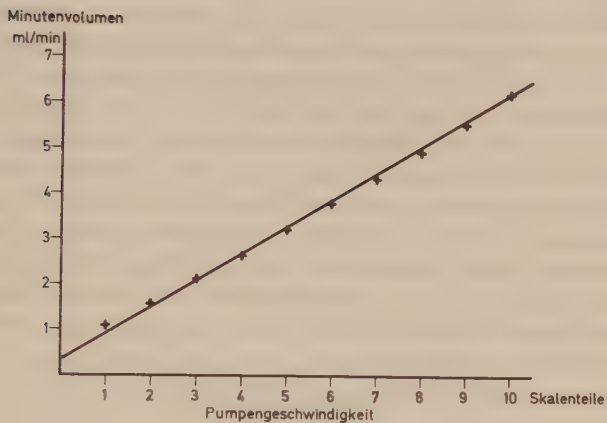


Abb. 14

Abhängigkeit der Sauerstoffdruckmessung vom Minutenvolumen der Pumpe.

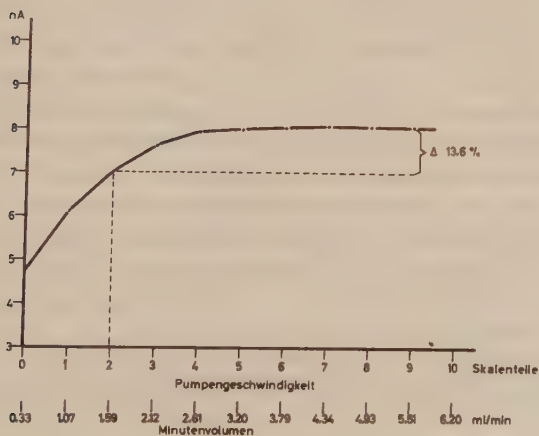


Abb. 15

Da der Flüssigkeitsraum unter der Elektrode klein ist, ist es verständlich, daß auch durch Rühren mit einem Rührkern keine wesentliche Erhöhung des Polarisationsstromes bei nicht optimaler Förderleistung erreicht werden kann. Die optimale Förderleistung würde in unserer Versuchsanordnung einer tonometrierten Lösung entsprechen. Aus den genannten Gründen war es aber erforderlich, unter dieser optimalen Förderleistung zu bleiben. Der Unterschied von 13,6 % entspricht fast genau dem Unterschied zur Messung im trockenen System und ist damit vermutlich mit der Diffusionsgeschwindigkeit des Sauerstoffes zu erklären (s. Abb. 13). Ein weiterer limitierender Faktor für die Pumpenumlaufgeschwindigkeit, war der hydrostatische Ablauf aus der Muskelkammer in die Oxygenatorkammer: Bei gegebenem Widerstand durch die Weite der Abflußleitung konnte eine bestimmte Pumpengeschwindigkeit nicht überschritten werden, ohne daß der Spiegel der Nährlösung in der Muskelkammer ein Optimum überschritt.

b) Einfluß des Rührers: -

Bei dem oben angegebenen Minutenvolumen von 1,59 ml senken Herzvorhöfe von 100 - 200 mg Gewicht den Sauerstoffdruck an der Ausgangselektrode in einem Ausmaße, daß Mehr- oder Minderverbrauch an Sauerstoff mit optimaler Meßgenauigkeit erfaßt werden kann.

Es zeigte sich aber, daß durch die relativ langsame Flüssigkeitsbewegung der Austausch von Sauerstoff und Substraten von der Oberfläche des Herzvorhofes über das Interstitium in die tieferen Schichten noch nicht optimal war. Um von der Oberfläche aus die Diffusionsgeschwindigkeit zu beschleunigen, wurde ein Rührkern direkt unter das Herzpräparat gebracht und die nach unten langsam fließende Nährlösung zusätzlich in kreisförmigen Wirbeln bewegt. Die Herzvorhöfe zeigten nach Einstellen des Rührers sofort verbesserte Herzaktionen und einen höheren Sauerstoffverbrauch. Mit einem durch Werkstatt des Pharmakologischen Institutes (Leiter: Fe^{me}chanikermeister O t t o) umgebauten Magnetrührer der Firma Janke und Kunkel, Freiburg i. Br. (Typ: RAM/5592) wurde ein in Teflon gehüllter Magnetkern (7 mm lang, 4 mm Durchmesser) auf dem Boden der Muskelkammer bewegt.

Der drehbare Magnet wurde so dicht wie möglich von außen unter die Muskelkammer gebracht. Der metallische Rührkern in der Muskelkammer ist in Teflon eingegossen. Wenn der U-Magnet kreisförmige Bewegungen um seine starre Achse ausführt, dann bewegt sich auch in der Muskelkammer der Rührkern in gleicher Weise und Geschwindigkeit und durchwirbelt die Lösung (S. Abb. 2 und 3). Der Motor des Rührers ist stufenlos von 80 - 800 Umdrehungen/min regelbar. Sehr hohe Umdrehungszahlen sind unzumutbar, da dann an der Nährlösungs-oberfläche ein Sog entsteht und die Höhe des Spiegels in der Muskelkammer sich verstellt, und es außerdem noch zu einer Behinderung der Kontraktion des Herzvorhofes kommen kann. In den durchgeführten Versuchen drehte sich der Rührkern gerade so schnell, daß das menschliche Auge die Einzelumdrehungen gerade nicht mehr wahrnehmen konnte.

Stellte man den Rührer ohne Anwesenheit des Herzvorhofes ein, so zeigte sich an der Ausgangselektrode eine geringgradige Erhöhung des Elektronenstromes (Abb. 16). Diese beruhte nicht auf der Erhöhung des Spiegels in der Muskelkammer, da die Eingangselektrode keinerlei Änderungen zeigt. Es bleibt damit die einzige Erklärung, daß die in der Oxygenatorkammer aufgesättigte Nährlösung beim Transport durch die Schläuche und unter der Stempelpumpe etwas Sauerstoff verliert. Durch Rühren wird die Lösung mit dem an der Oberfläche des Flüssigkeitsspiegels vorbeiziehenden sauerstoffreichen Gas vermehrt aufgesättigt, sodaß dieser Verlust ausgeglichen wird.

c) Abhängigkeit der Stromstärke von der Temperatur: -

Da der Grundvorgang an der Elektrode einen chemischen Prozeß darstellt, ist zu erwarten, daß mit Erhöhung der Temperatur die Stromstärke ansteigt. Dabei ist noch zu bedenken, daß mit zunehmender Temperatur bei gleichem Partialdruck weniger Sauerstoff in der Lösung enthalten ist.

In einer gesonderten Versuchsreihe wurde geprüft, inwieweit Temperaturschwankungen die Meßgenauigkeiten der Elektrode beeinflussen (Abb. 17).

Bei Zunahme der Temperatur von 21°C auf 30°C steigerte sich die Stromstärke, gemessen bei Sättigung der Tyrodelösung mit 96,5 Vol. % Sauerstoff, um 13,5 %. Bei Schwankungen um

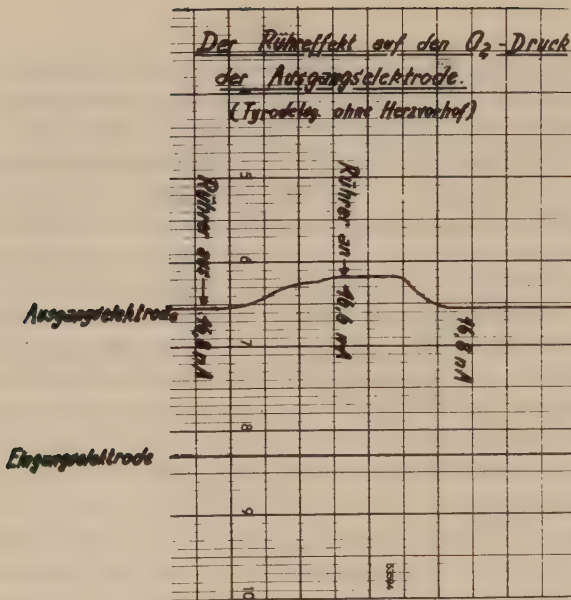


Abb. 16

Änderung der Stromstärke der Sauerstoffelektroden
in Abhängigkeit von der Temperatur
bei konstanter Polspannung (700 mV)

gemessen in Tyrodelösung nach Sättigung mit 96.5 % O_2
entspricht 1.66 $\mu\text{Mol } O_2$ in 1 ml Tyrodelösung bei 30° C

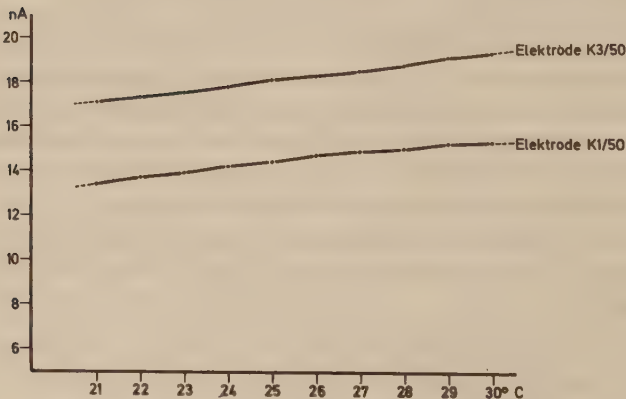


Abb. 17

0,5° C bis 1,0° C ist ein Unterschied von $\pm 1,35 \%$ zu erwarten, der, wie die Versuche zeigten, vernachlässigt werden kann.

Bei der Zugabe von Substanzen wurde darauf geachtet, daß keine plötzliche Änderung in der Temperatur der Nährlösung erfolgte.

d) Beeinflussung der Stabilität der Elektroden: -

Die Stabilität der Elektroden hängt außer von der beschriebenen Bauart und dem Einsetzen in die Kammer noch von folgenden Faktoren ab :

1. Dem Durchmesser des Platindrahtes,
2. der Dicke der Teflon- und Cellophanmembran,
3. der Art und Zusammensetzung der Elektrolytlösung.

Mit den folgenden Untersuchungen sollte eine optimale Elektrode von möglichst kurzer Einstellzeit für Langzeitversuche bei hohen Sauerstoffdrücken herausgefunden werden.

1.) Der Durchmesser des Platindrahtes :

Wir prüften Elektroden von 200 μ , 100 μ , 50 μ und 15 μ Platindraht-Durchmesser. Dabei zeigte sich bei Elektroden von 200 μ , 100 μ und 50 μ eine gute Stabilität auch bei hohen Sauerstoffdrücken mit einer sehr geringen Langzeitdrift. Die Stromstärke und damit die Empfindlichkeit nahm mit Verkleinerung des Pt-Durchmessers ab. Das Plateau im Polarogramm war breit und lag im gleichen Bereich wie bei Elektroden von geringerem Platindrahtdurchmesser. Der Nachteil bei 200 μ und 100 μ Durchmesser war eine langsame Einstellzeit nach Umschalten von N_2 auf Sauerstoff im durchströmenden Gas. Sie betrug bei 200 μ dickem Pt-Draht ca. 20 Sekunden gegenüber einem Draht von 50 μ Durchmesser von ca. 11 bis 14 Sekunden. Die Einstellzeit im zirkulierenden flüssigen System ist, gemessen mit Eichgasen, wesentlich länger (ca. 30 - 35 Minuten).

Dies ist aber nicht durch die Elektrode bedingt, sondern durch den Zeitfaktor, der mit dem Durchtritt des Gases durch Druckmesser, Waschflasche und Aufsättigung der langsam zirkulierenden Nährlösung entsteht.

Wie Versuche mit Herzvorhöfen zeigen, spricht die Ausgangselektrode auf Änderungen des Sauerstoffverbrauches unter

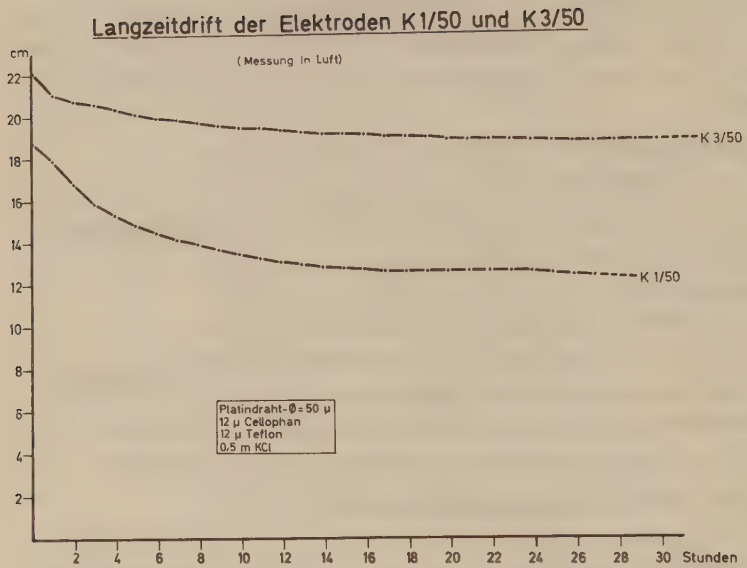


Abb. 18

Berücksichtigung des Minutenvolumens als Verzögerungsmoment in Sekunden an.

Elektroden mit einem Platindrahtdurchmesser von 15μ zeigten wohl eine sehr schnelle Einstellzeit, dagegen war ein Plateau im Polarogramm praktisch nicht mehr vorhanden und die Stabilität ließ nach wenigen Stunden so nach, daß exakte Messungen nicht mehr möglich waren. Außerdem war die Stromstärke und damit die Empfindlichkeit verringert, so daß sehr stark gepreßt werden mußte. Aus diesen Gründen wurde als die für unsere Versuchsanordnung optimale Platinelektrode ein Platindrahtdurchmesser von 50μ gewählt.

Als wichtiger Faktor für die Konstanz der Elektrode ist die Verwendung von chemisch absolut reinem Platin zu nennen. Verunreinigungen mit anderen Stoffen machen die Elektrode unbrauchbar.

2.) Einfluß der Dicke der Cellophan- und Teflonmembran:

a) Die Cellophanfolie:

Die Cellophanfolie dient dazu, eine konstante Diffusionsschicht für den Sauerstoff und den Elektrolyt an der Platinoberfläche zu erzielen (Lübbers). Eine exakt gleiche dicke Schicht beim neuen Bespannen der Elektroden zu erzielen ist praktisch unmöglich, da die gequollene Cellophanmembran mit verschiedener Spannung gedehnt wird. Darauf ist zweifellos zurückzuführen, daß die erzielten Stromstärken auch bei gleichen Elektroden nach neuem Bespannen etwas variieren. Da ohnehin bei jedem Versuch neu geeicht wird, spielt dies methodisch keine Rolle.

b) Die Teflonmembran:

Die Teflonmembran trennt die Elektrolytlösung der Bezugselektrode von der Tyrodelösung. Sie läßt ausschließlich Gase wie O_2 und CO_2 durchtreten. Daher ist es verständlich, daß, je dicker die Teflonmembran ist, die Diffusionsgeschwindigkeit des Sauerstoffs durch diese Membran sich als verzögernder Faktor bemerkbar macht. Ist die Teflonmembran zu

dünn, so besteht leicht die Gefahr eines Einreißens. Es wurden die Membrandicken 24 μ , 12 μ und 6 μ Durchmesser geprüft. Für unsere Versuchsanordnung erwies sich die 12 μ dicke Teflonmembran als optimal.

3.) Art und Zusammensetzung der Elektrolytlösung:

Entsprechend Beobachtungen aus dem Institut für Angewandte Physiologie der Philipps - Universität ist die Molarität der Elektrolytlösung mit für die Stabilität und die Einstellzeit verantwortlich. Bei einem Versuch mit 50 μ Elektroden zeigt das Polarogramm mit einer gesättigten KCl - Lösung als Elektrolyt bei 600 mV Polspannung einen Wert von 2,0 nA gegenüber einem Polarogramm mit 0,2 m KCl - Lösung bei derselben Spannung mit einem Wert von 5,0 nA. Dies bedeutet, daß bei sonstigen gleichen Verhältnissen (Luftmessung, Temperatur, Teflondicke) hohe Elektrolytkonzentrationen die chemische Reaktion an der Platinoberfläche hemmen und damit die Empfindlichkeit herabsetzen. Da nach längerem Gebrauch der Elektrode an der Platinoberfläche Verschmutzungen auftraten, die möglicherweise Silberchlorid darstellten, wurde daran gedacht, die KCl - Lösung durch Kaliumnitrat zu ersetzen, da Silbernitrat sich nicht niederschlagen kann. Untersuchungen mit verschiedenen molaren KNO_3 - Lösungen ergaben unstabile Elektroden bei hohen Sauerstoffdrücken über 90,0 Vol% O_2 , während im Bereich von Luft (20,9 Vol% O_2) mit 0,5 m KNO_3 gute Ergebnisse erzielt wurden. Die Empfindlichkeit mit 0,5 m KNO_3 ist aber gegenüber einer 0,2 m KCl - Lösung um etwa 35 % herabgesetzt. Da in unseren Versuchen bei Sauerstoffdrücken von 96,5 Vol% O_2 gemessen werden muß, erscheint KNO_3 als Ersatz für die Elektrolytlösung unzuweckmäßig.

F.) Berechnung des Sauerstoffverbrauches des Herzvorhofes:

1.) Die Bedeutung der Eingangselektrode:

Im Aufbau der Versuchsanordnung befindet sich die Ein-

gangselektrode direkt vor dem Eingang in die Muskelkammer und zeigt den Sauerstoffdruck der mit O_2 - gesättigten Nährlösung an. Dabei ist ein geringer Verlust von Sauerstoff im Pumpensystem anzunehmen, der hinter der Elektrode in der Muskelkammer selbst durch den Rühreffekt wieder ausgeglichen wird (s. Seite 27).

Die Eingangselektrode gibt damit nicht den maximalen Sättigungsgrad der Tyroden Nährlösung in der Muskelkammer wieder. Sie diente in erster Linie in unseren Versuchen als Kontrolle für Änderungen der Temperatur oder Einflüsse auf die Zirkulation des Systems, so daß Artefakte bei Zugabe von Substanzen sofort erkannt werden konnten. Da die Elektroden immer verschiedene Empfindlichkeit aufwiesen, erschien es schon aus diesen Gründen nicht zweckmäßig, sie als Bezugselektrode für die Messung zu wählen.

2.) Die Ausgangselektrode und Berechnungsgrundlagen für den Sauerstoffverbrauch des Herzvorhofs:

Die Messung des Sauerstoffverbrauchs des Herzvorhofs wurde ausschließlich auf die Werte der Ausgangselektrode bezogen. Nach Eichen beider Elektroden im zirkulierenden System mit laufendem Rührkern in der Muskelkammer wurde die Stabilisierung des Sauerstoffdruckes nach Sättigung mit 96,5 Vol% O_2 / 3,5 Vol% CO_2 abgewartet. Dies dauerte ca. 30 bis 40 Minuten. Auf diesen "arteriellen Sauerstoffdruck" wurden bei dem konstanten Minutenvolumen der Pumpe von 1,59 ml/min die folgenden Veränderungen des Sauerstoffdruckes nach Einhängen des Herzvorhofs in die Muskelkammer bezogen.

Der Herzvorhof wurde nach Präparation in der Plexiglas-halterung befestigt und etwa 30 Minuten in einer zweiten Fritte mit Sauerstoffdurchperlung zur Erholung eingehängt und die Tyrode dreimal gewechselt. Dabei wird anhaftendes Serum und Blut ausgeschäumt und entfernt. Vor Einbringen der Halterung in die Muskelkammer wurde der Kopf der Plexiglashalterung über eine T-Verbindung aus Silikonschlauch mit

dem Gasstrom verbunden und dann das vorher auf die Muskelkammer aufgesetzte Schliffstück gegen des Herzvorhof mit Plexiglashalterung rasch ausgetauscht. Auf diese Weise wurde vermieden, daß der Raum über dem Flüssigkeitsspiegel der Nährlösung durch Lufteinstrom aus dem Sättigungsgleichgewicht gerät.

Mit dem Einhängen des Herzvorhofs in die Nährlösung sinkt der Sauerstoffdruck unter der Ausgangselektrode ab und stellt sich entsprechend der Herzleistung und Frequenz auf ein neues Gleichgewicht ein (s. Abb. 23). Nach Versuchsende wurde der Herzvorhof mit Plexiglashalterung entfernt, der Glasschliff wieder auf die Muskelkammer aufgesetzt und dadurch kontrolliert, ob sich die Ausgangslage der Elektrode veränderte. Dies wurde gelegentlich nach langer Versuchsdauer und Zugabe von Medikamenten, welche die Oberflächenspannung der Nährlösung veränderten, beobachtet. Eiweißniederschläge führen möglicherweise ebenfalls zu einer Änderung der Stromstärke. Es folgte grundsätzlich am Ende eines Versuchs noch einmal eine Nacheichung, die dann rechnerisch berücksichtigt wurde (s. Abb. 29).

a) Berechnung des Sauerstoffverbrauchs:

Für die Berechnung des Sauerstoffverbrauchs aus der Nährlösung wurde zuerst die Sauerstoffkonzentration in nano Mol/ml in der Nährlösung mit einem Eichgas von 96,5 % O_2 /3,5 % CO_2 und einem Eichgas von 81,0 % O_2 /19,0 % CO_2 festgestellt und dabei die Differenz des Stromabfalles in cm auf dem Schreiber abgegriffen. Bei bekannter Förderleistung der Pumpe pro Minute läßt sich dann der Sauerstoffverbrauch wie folgt berechnen:

1.) Berechnung und Bestimmung des Sauerstoffpartialdruckes der Eichgase nach Anreicherung mit Wasserdampf in der Waschflasche:

Der Wasserdampfdruck beträgt bei $30^\circ C \longrightarrow 31,82$ Torr

$$\text{Damit ist } p_{O_2(\text{red})} = \frac{(\text{Luftdruck [Torr]} - 31,82) \cdot x(\text{Vol\% } O_2)}{100}$$

2.) Berechnung der Sauerstoffkonzentration in der Nährlösung nach Sättigung unter $p_{O_2(\text{red})}$:

Mit Hilfe des Bunsenschen Absorptionskoeffizienten α von 0,026 für H_2O ergibt sich nach Korrektur für eine 0,33 mM NaCl - Lösung ein α von 0,02368 (SENDROY, I. jr.; R.T. DILLON, D.D. van SLYKE).

Da bei einem p_{O_2} von 760 Torr und $30^\circ C$ in 1 ml Tyrodelösung 0,02368 ml Sauerstoff gelöst sind, ($\alpha = 0,02368 \text{ ml}/O_2$ berechnet für 0,33 mM NaCl, entsprechend unserer Tyrode), ist die Sauerstoffkonzentration bei $y p_{O_2}$ in Torr:

$$[O_2] y p_{O_2} = \frac{y p_{O_2} [\text{Torr}]}{760 [\text{Torr}]} \cdot 0,024 \text{ ml } O_2 / \text{ml Tyrodelösung.}$$

3.) Umrechnung in μMol Sauerstoff pro ml Tyrodelösung:

Bei 760 Torr nimmt ein Mol Sauerstoff den Raum von $22,4 \text{ l} = 22,4 \cdot 10^3 \text{ ml}$ ein. Es entspricht damit bei diesem Druck

$$1 \text{ ml } O_2 = \frac{1000 \cdot 10^3}{22,4 \cdot 10^3} \mu\text{Mol}$$

$$1 \text{ ml } O_2 = 44,64 \mu\text{Mol } O_2$$

$0,024 \text{ ml } O_2$ entsprechen dann $44,64 \mu\text{Mol} \cdot 0,024 = 1,0713 \mu\text{Mol } O_2$

Damit ist:

$$\begin{aligned} [O_2] y p_{O_2} &= \frac{y p_{O_2(\text{red})} [\text{Torr}]}{760 [\text{Torr}]} \cdot 1,0713 \mu\text{Mol } O_2 / \text{ml Tyrodelösung} \\ &= y p_{O_2(\text{red})} \cdot 1,41 \text{ nanoMol } O_2 / \text{ml Tyrodelösung} \end{aligned}$$

$$[O_2] y p_{O_2} = \frac{(\text{Luftdruck} - 31,82) \cdot x}{100} \cdot 1,41 \text{ nanoMol } O_2 / \text{ml Tyrode}$$

b) Berechnung des Sauerstoffverbrauchs des Herzvorhofs pro Stunde:

Der Sauerstoffverbrauch des Herzvorhofs berechnet sich nach folgendem Schema:

Sauerstoffkonzentration im Eichgas Vol. %	Sauerstoffkonzentration in Tyrodenährlösung nanoMol/ml	Stromstärke an der Sauerstoffelektrode nanoAmpere	Ausschlag am Schreiber cm
1.) 96,5	$\frac{(\text{Luftdruck} - 31,82) \cdot 96,5}{100} = 1,41$	y_1	y_1
2.) 81,0	$\frac{(\text{Luftdruck} - 31,82) \cdot 81,0}{100} = 1,41$	y_2	y_2
1.) - 2.) = 15,5	$\frac{(\text{Luftdruck} - 31,82) \cdot 15,5}{100} = 1,41$	$\Delta x' = (y_1 - y_2)$	$\Delta x = (y_1 - y_2)$

Sauerstoffdifferenz ΔS nMol/ml

$$\Delta S \text{ bei } \Delta 1 \text{ cm Ausschlag} = \frac{(\text{Luftdruck} - 31,82) \cdot 15,5}{100 \cdot \Delta x} = 1,41$$

$$\begin{aligned} \Delta S \text{ bei } z \text{ cm Ausschlag} &= \frac{(\text{Luftdruck} - 31,82) \cdot 15,5 \cdot z}{100 \cdot \Delta x} = \text{nanoMol/ml} \\ &= \frac{(\text{Luftdruck} - 31,82) \cdot 21,855 \cdot z}{100 \cdot \Delta x} = \text{O}_2\text{-Differenz} \\ &= \text{nanoMol O}_2/\text{ml} \end{aligned}$$

Sauerstoffverbrauch pro Stunde und Herzvorhof: $S = \Delta S \text{ nanoMol O}_2/\text{ml} \cdot 1,59 \text{ ml/min} \cdot 60$

(1,59 ml = Minutenvolumen der Pumpe)

Sauerstoffverbrauch pro Stunde und 100 mg Herzvorhofgewicht:

$$S_H = \frac{(\text{Luftdruck} - 31,82) \cdot 20,85 \cdot z \cdot 100}{\text{Herzvorhofgewicht (mg)} \cdot \Delta x} = \mu \text{ Mol O}_2/\text{h}/100\text{mg}$$

III.) Versuchsergebnisse :

A.) Einfluß der Substrate G l u k o s e und C a p r o n - s ä u r e (Natrium-n-Hexanoat) auf den Sauerstoffverbrauch: (Abb. 19 und 20)

Inkubiert man Herzvorhöfe mit substratfreier Tyrodenähr-
lösung, so stellt sich bei 30° C nach etwa zwanzig bis
dreißig Minuten ein Gleichgewicht des Sauerstoffverbrauchs
ein. Mit Verbrauch der endogenen Vorräte an Glykogen und
Fett geht im Verlauf von etwa zwei bis drei Stunden der
Sauerstoffverbrauch pro Stunde unter allmählichem Absin-
ken der Frequenz und der Kontraktionsamplitude zurück.
Gibt man in diesem Stadium Glukose zu (5 bis 15 mM), so
steigt der Sauerstoffverbrauch mit einer wiederansteigenden
Frequenz konform an, und stellt sich dann auf ein neues
Gleichgewicht ein, wenn die Frequenz ein neues Plateau er-
reicht hat.

Gibt man bereits dreißig Minuten nach Inkubation des
Herzvorhofes zu glukosefreier Tyrodenähr-lösung Glukose, so
wird die Frequenzabnahme und damit auch die Abnahme des
Sauerstoffverbrauchs gehemmt (ab 5 mM) und die Frequenz und
der Sauerstoffverbrauch bleiben über Stunden konstant. Eine
Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs durch weitere Glukosezu-
gabe (30 mM) wurde nicht beobachtet. (Abb. 19)

Gibt man nach ca. zweistündiger Inkubation eines Herz-
vorhofes in glukosefreier Tyrodelösung die Fettsäure Capron-
säure (n-Hexanoat) in einer Konzentration von 0,5 mM hinzu,
so zeigt sich, außer einer negativ inotropen Wirkung eine
kurze Phase der Frequenzsteigerung, die mit einem Mehrver-
brauch an Sauerstoff verbunden ist. Trotz eines folgenden
beträchtlichen Frequenzabfalles bleibt aber der Sauerstoff-
verbrauch erhöht. Da Hexanoat als einziges Substrat auf die
Dauer nicht verbraucht werden kann, wurde dem glykogenver-
armten Herzvorhof 5 mM Glukose zugeführt (Abb. 20). Unter
starker Frequenzbeschleunigung fand sich eine weitere Ver-
stärkung des Sauerstoffverbrauchs, die aber prozentual be-
trächtlich unter der Frequenzbeschleunigung blieb. Weiterer

Zusatz von insgesamt 1 mM Hexanoat führte unter Auftreten von Arrhythmien zu anfänglich positiv, später negativ inotroper Wirkung bei gleichzeitigem starken Abfall der Frequenz. Es fiel dabei auf, daß nach einer Latenz von etwa dreißig Minuten nach Einstellen des neuen Frequenzgleichgewichtes der Sauerstoffverbrauch beträchtlich anstieg. Gegenüber der Ausgangshöhe war durch den Hexanoat- und Glukosezusatz ein Mehrverbrauch an Sauerstoff von 30 % festzustellen (Abb.20).

B.) Sauerstoffverbrauch nach Leistungssteigerung durch Strophanthin:(Abb. 21 - 26)

Strophanthin in Konzentrationen von 2 bis $5 \cdot 10^{-7}$ g/ml führt zu positiv inotroper Wirkung, die zum Teil entsprechend früheren Beobachtungen (Siess, Glomme, Peter 1967) durch Frequenzsteigerung in toxischen Stillstand übergehen kann. Der gleiche toxische Stillstand wird auch bei Überbelastung der Präparate beobachtet. Da die Belastungsstärke für die einzelnen Präparate relativ ist, können damit Schwankungen der Empfindlichkeit für den toxischen Stillstand nach Strophanthin miterklärt werden. In den Abbildungen 21, 22, 23 und 24 sind die Veränderungen der Herzleistung, der Frequenz und des Sauerstoffverbrauchs nach Strophanthin als Beispiel dargestellt. Es fällt dabei übereinstimmend auf, daß eine positiv inotrope Wirkung ohne Frequenzsteigerung den Sauerstoffverbrauch im Verhältnis zur tatsächlichen Leistungssteigerung nur geringfügig erhöht. In Abbildung 24 führt zum Beispiel eine Leistungssteigerung 105 % durch positiv inotrope Wirkung ohne Frequenzsteigerung zu einem Mehrverbrauch von nur 3,8 %. In der zweiten Phase der Strophanthinwirkung wird die Frequenz in Abbildung 24 um 73,7 % erhöht. Dabei erhöht sich der Sauerstoffverbrauch um 34 %, während die positiv inotrope Wirkung abnimmt und die Gesamtleistungssteigerung nur noch 52 % beträgt. Mit dem toxischen Stillstand und der Kontraktur geht der Sauerstoffverbrauch zurück und wird durch Kaliumchloridzusatz noch weiter gesenkt (Basisumsatz). In allen Fällen tritt nach toxischem Stillstand diese Senkung des Sauerstoffverbrauches

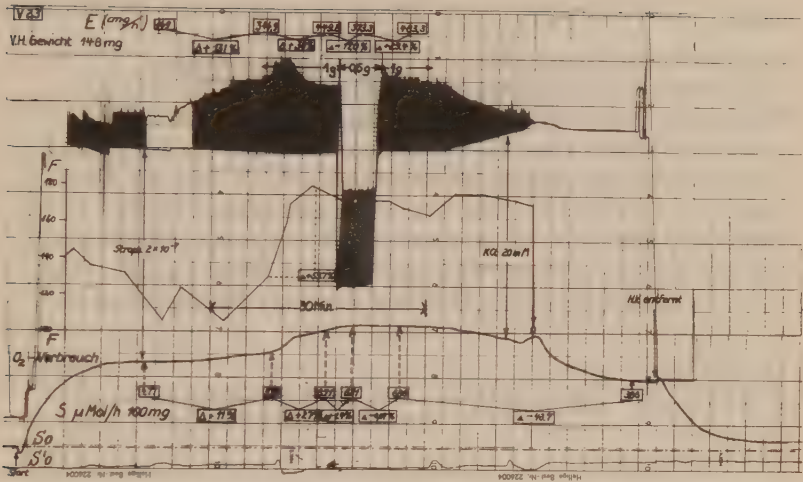


Abb. 23

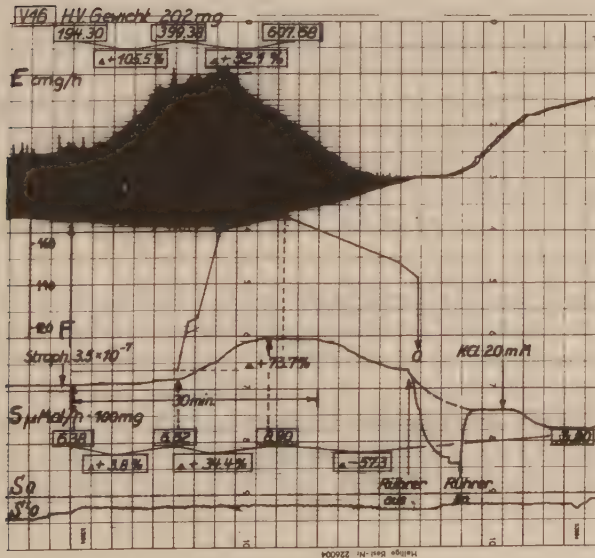


Abb. 24

ein.

Im Versuch 6 b (Abb. 21) fällt auf, daß der Anstieg des Sauerstoffverbrauchs bereits sehr frühzeitig erfolgt und mit der Zunahme der Frequenz nicht mehr wesentlich ansteigt. Es kommt hier mit dem Abfall des Sauerstoffverbrauchs zeitlich konform gehend zum toxischen Stillstand. In dem Versuch 21 (Abb. 22) ist ebenfalls sehr deutlich die zweiphasige Wirkung des Strophanthins als positiv inotrope und positiv chronotrope Wirkung zu sehen. Während hier eine Leistungssteigerung von 124 % nur zu einer Sauerstoffverbrauchssteigerung von 10,8 % führt, wobei die Frequenz nur geringfügig zunimmt (+ 12 %), kommt es mit einer Frequenzsteigerung von 110 % zu einer Steigerung des Sauerstoffverbrauchs von insgesamt 32 %, wobei die Gesamtleistung sogar um 45 % absinkt.

Auch im Versuch 23 (Abb. 23) findet sich diese zweiphasige Wirkung. Auf dem Gipfel der positiv inotropen Wirkung wurde hier nach Einstellen der höheren Frequenz der Muskel kurzfristig entlastet, um zu sehen, ob sich die geringere Herzleistung auf den Sauerstoffverbrauch auswirkte : Die Amplitude wurde wohl größer, die Herzleistung nahm um 20 % ab, der Sauerstoffverbrauch änderte sich nicht. Nach Erhöhung der Belastung auf ein Gramm zeigte sich - möglicherweise als Erholungseffekt - eine gesteigerte Herzleistung. Die Frequenz nahm zunächst etwas ab, dann erfolgte plötzlich spontan eine Steigerung, die unter gleichzeitigem Absinken des Sauerstoffverbrauches zum toxischen Stillstand führte. Nach 20 mM KCl sank der Sauerstoffverbrauch weiter ab.

Ordnet man die durchgeführten Versuche nach prozentualer Steigerung von Leistung, Sauerstoffverbrauch und Frequenz (Abb. 25) so wird trotz der noch relativ großen Streubreite sehr deutlich, daß der Sauerstoffverbrauch / h als Folge des Anstiegs der Kontraktionsleistung pro Schlag unter Strophanthin nur geringfügig erhöht wird wenn die Frequenz unverändert bleibt. Mit zunehmender Frequenz steigt

Leistungssteigerung (E) und O_2 -Verbrauch (S)
nach Strophanthin in Abhängigkeit
von der Frequenzsteigerung (F).

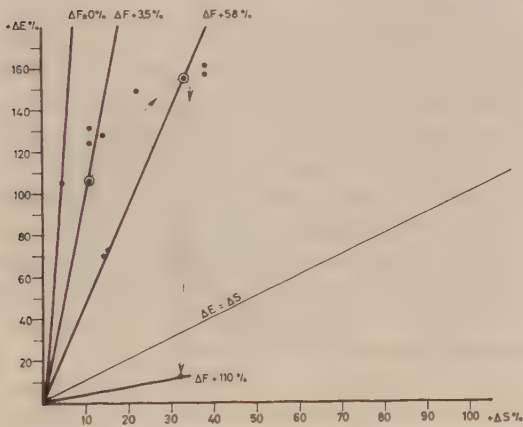
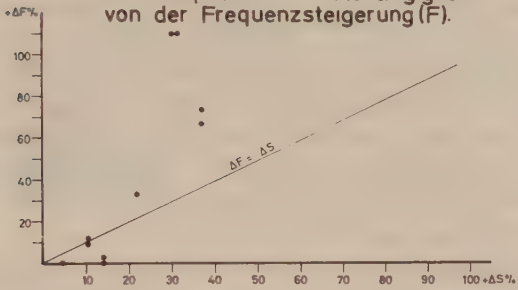


Abb. 25

der Sauerstoffverbrauch an, wobei die Gesamtleistung durch den Frequenzanstieg noch zunehmen kann. Es folgt dann aber sehr rasch nach Frequenzsteigerung über 50 % ein Zusammenbruch der Herzleistung, wobei zunächst der Sauerstoffverbrauch noch beträchtlich erhöht ist. Die toxische Wirkung einer Frequenzsteigerung nach Strophanthin wird bereits bei einer Erhöhung von 30 % am folgenden Stillstand deutlich. Am stillgestellten Herzvorhof findet sich nach hohen KCl - Konzentrationen (60 mM; Versuch 18, Abb. 26) nach Strophanthin keine Änderung des Sauerstoffverbrauchs.

C.) Leistungssteigerung und Sauerstoffverbrauch nach Adrenalin:
(Abb. 27, 28, 29 und 30)

Am stillgestellten Herzvorhof führen Konzentrationen bis zu 10^{-6} g/ml zu keiner Änderung des Sauerstoffverbrauchs pro Stunde. In allen Versuchen zeigt sich übereinstimmend eine sehr starke Sauerstoffverbrauchssteigerung parallel mit der Erhöhung der Frequenz. Im Unterschied zu Strophanthin fällt hierbei auf, daß eine adrenalinbedingte Frequenzsteigerung den Sauerstoffverbrauch in der Regel prozentual stärker erhöht als eine strophanthinbedingte Frequenzsteigerung. Auch hier beeinflußt der Grad der positiv inotropen Wirkung den Sauerstoffverbrauch offensichtlich in geringerem Ausmaße als die Frequenzsteigerung. In Versuch 6 (Abb. 27) und Versuch 7 (Abb. 28) zeigt sich nach Konzentrationen von 10^{-8} bzw. 10^{-7} Adrenalin eine konzentrationsabhängige Steigerung der Frequenz. Mit der höheren Konzentration von $1 \cdot 10^{-7}$ g/ml kommt es bei einer Frequenzsteigerung um 48 % zu einer Sauerstoffverbrauchssteigerung von 38 %. Die tatsächliche Leistungssteigerung beträgt infolge der positiv inotropen Wirkung 380%. Mit dem Abklingen der positiv inotropen und chronotropen Wirkung kommt es zum Rückgang des Sauerstoffverbrauchs, der sich entsprechend einer sich höher einstellenden Grundfrequenz, auf ein höheres Niveau einstellt. Bei einer niedrigeren Konzentration von 10^{-8} g/ml (Abb. 28) beträgt die Frequenzsteigerung nur 28 % und die Steigerung des Sauerstoffverbrauches nur 15 %. Die Gesamtleistung steigt dabei nur um 149 % an.

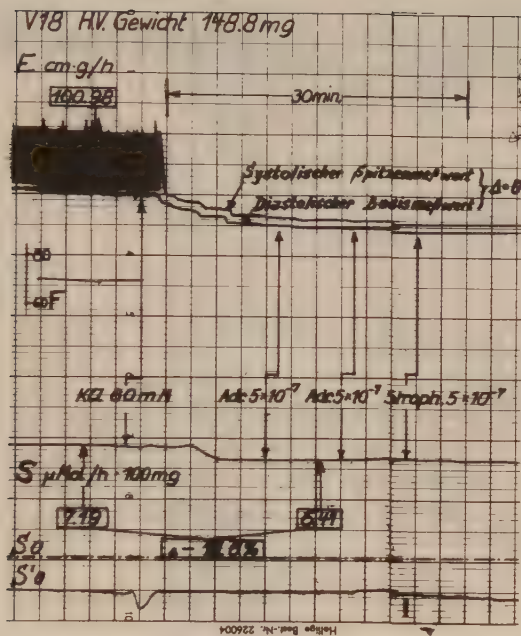


Abb. 26

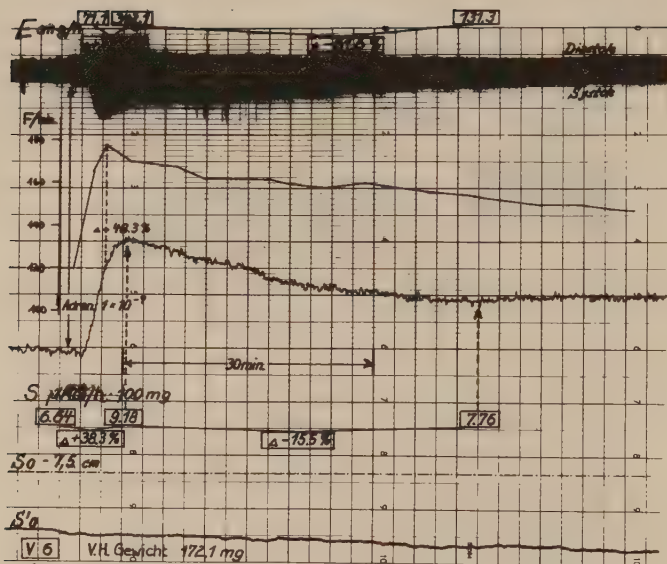


Abb. 27

V.7

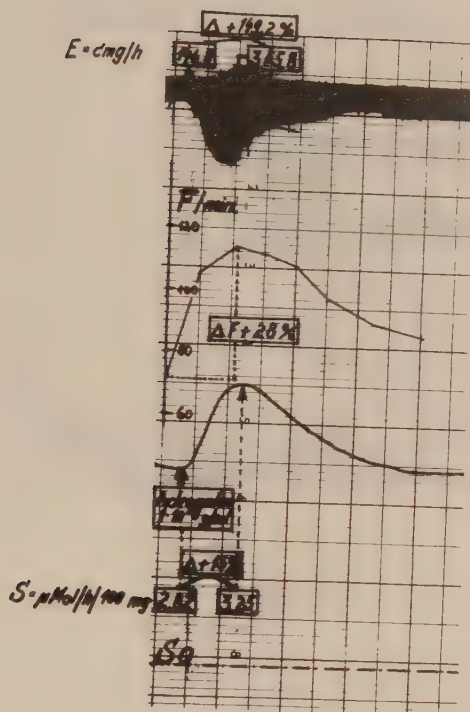


Abb. 28

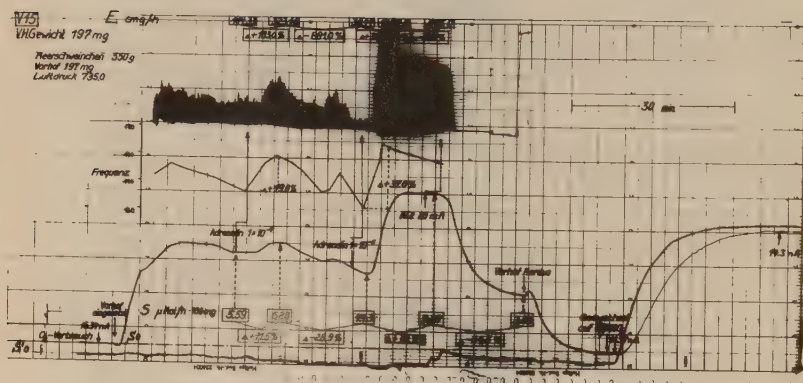


Abb. 29

Leistungssteigerung (E) und O_2 -Verbrauch (S)
nach Einwirkung von Adrenalin
in Abhängigkeit von der Frequenzsteigerung (F)

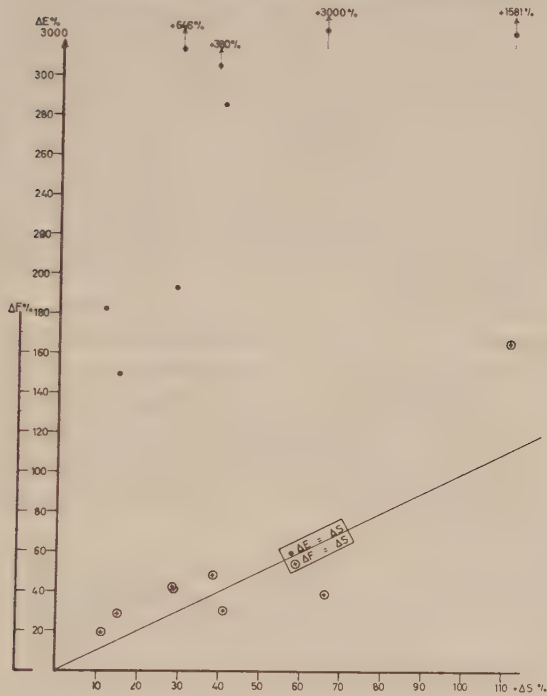


Abb. 30

Die gleiche Dosisabhängigkeit von Adrenalin zeigt sich auch in Versuch 15 (Abb. 29). Der niederen Konzentration von $1 \cdot 10^{-7}$ g/ml Adrenalin folgt bei einer Frequenzsteigerung von 19 % und einer Erhöhung der Gesamtleistung um 183 % nur eine Steigerung des Sauerstoffverbrauchs um 11 %. Ausgehend von einer stark verminderten Leistung nach Erschöpfung mit entsprechend vermindertem Sauerstoffverbrauch, führt im gleichen Versuch 15 (Abb. 29) die zehnfach höhere Konzentration von $1 \cdot 10^{-6}$ g/ml Adrenalin zu einer wesentlich stärkeren Frequenzsteigerung (+ 37 %), wobei der Sauerstoffverbrauch relativ stärker anstieg als bei der geringeren Dosis. Dies dürfte zweifellos mit darauf zurückgeführt werden, daß durch die prozentual wesentlich erhöhte Kontraktionsamplitude der Sauerstoffverbrauch dadurch zusätzlich erhöht wurde.

Der Einfluß der Erhöhung der Kontraktionsamplitude zeigt sich auch in Abbildung 30. Bei einer Frequenzsteigerung von 166 % kam es zu einer Steigerung des Sauerstoffverbrauchs von 120 %. Im Unterschied zu dem vorher beschriebenen Versuch ist hier die Gesamtherzleistung um 50 % geringer, der Sauerstoffverbrauch liegt daher im Verhältnis zur Frequenzsteigerung niedriger.

Vergleicht man die prozentuale Steigerung von Leistung, Sauerstoffverbrauch und Frequenz nach Einwirkung von Adrenalin, so zeigt sich sehr deutlich die Beziehung zwischen Frequenzsteigerung und Sauerstoffverbrauch, die sich direkt um die Linie $\Delta F = \Delta S$ (Abb. 30) gruppiert. Frequenz und Sauerstoffverbrauch nehmen damit im gleichen Umfang zu. Die Abweichungen sind durch die unterschiedliche Stärke der positiv inotropen Wirkung bedingt.

IV.) Diskussion :

Nachdem das Problem der Sauerstoffdruckmessung in einer rezirkulierenden Nährlösung bei hohen Sauerstoffdrucken und minimaler Sauerstoffausschöpfung gelöst wurde, wurden mit

dieser Methode unter gleichzeitiger Bestimmung der Herzleistung pharmakologische Grundversuche durchgeführt.

Es wurde dabei an Versuche von MÜLLER (1965), PETER (1967) und GLOMME (1967) angeknüpft und zuerst der Einfluß von Substraten des Energiestoffwechsels wie Glukose und Fettsäuren untersucht. Während ohne Substrat der Sauerstoffverbrauch langsam absank, stellte sich bei sofortigem Zusatz von Glukose der Sauerstoffverbrauch auf ein Niveau ein, das über Stunden gehalten wird. Erhöhung des Glukosespiegels führt nicht zu Steigerung des Sauerstoffverbrauchs, wenn nicht gleichzeitig durch den Glukosezusatz die Frequenz erhöht wird. Die von SIESS, GLOMME und PETER (1967) beobachtete Michaelis - Menten Kinetik der Glukosedecarboxylierung beruht daher wie vermutet nur auf einer Verschiebung der Substratquelle für die Verbrennung von den endogenen Speichern an Glykogen und Fett zum exogenen Substrat Glukose.

Der beobachtete mittlere Sauerstoffverbrauch liegt in der Größenordnung von $5,85 \mu \text{ Mol O}_2/\text{h} \cdot 100 \text{ mg}$. Dieser Wert ist etwas höher als der aus der Decarboxylierungsgeschwindigkeit von Glukose zu berechnende Sauerstoffverbrauch (ca. $4,0 \mu \text{ Mol O}_2/\text{h} \cdot 100 \text{ mg}$). Der Unterschied ist zum Teil methodisch bedingt, zum Teil ist er damit zu erklären, daß aus endogenem Substrat, das bei der " $^{14}\text{CO}_2$ -Methode" nicht erfaßt wird, noch mehr Sauerstoff verbraucht wird. Dies kann nicht viel sein, da nach Leistungssteigerung durch Frequenzerhöhung und nach Leistungssteigerung durch Erhöhung der Kontraktionskraft prinzipiell genau die gleichen Veränderungen beobachtet werden wie mit der " $^{14}\text{CO}_2$ -Methode". Der Vorteil der Sauerstoffverbrauchsmessung besteht aber darin, daß viel rascher als bei der " $^{14}\text{CO}_2$ -Methode" neue Gleichgewichte eingestellt sind und die Latenzzeit auf wenige Minuten herabgesetzt ist.

Leistungsanstieg durch Frequenzerhöhung nach Adrenalin zeigt eine lineare Beziehung zwischen prozentualem Anstieg von Frequenz und Sauerstoffverbrauch pro Stunde; und zwar

nehmen beide, ähnlich wie es auch beim Substratumsatz beobachtet wurde, im gleichen Verhältnis zu. Abweichungen von dieser Geraden sind durch Änderungen der Kontraktionsamplitude bedingt.

Anstieg der Herzleistung durch Erhöhung der Kontraktionsamplitude bei gleichbleibender Frequenz verstärkt den Sauerstoffverbrauch in geringerem Umfang als eine vergleichbare Leistungssteigerung durch reine Änderung der Frequenz. Dies zeigt sich besonders deutlich nach Einwirkung von Strophanthin. Leistungssteigerungen von 100 % als reine positiv inotrope Wirkung ohne Frequenzsteigerung führen nur zu einem Sauerstoffmeherverbrauch von 3,8 bis 14 %. Dieser Prozentsatz liegt etwas niedriger als der prozentuale Substratmeherverbrauch nach Strophanthin, der unter den gleichen Bedingungen bereits 30 bis 40 % beträgt (SIESS, GLÖMME, PETER 1967). Ob dies methodisch bedingt ist, oder ob hier unter Strophanthin eine verstärkte Decarboxylierung exogenen Substrates unter gleichzeitig weiterer Zurückdrängung des endogenen Anteils an der Verbrennung stattfindet, muß zunächst offen bleiben. Jedenfalls zeigt sich aber auch hier wieder sehr deutlich, wie in den Substratversuchen mit ^{14}C - Glukose und ^{14}C - Hexanoat, daß bei gleichzeitiger Frequenzsteigerung unter Strophanthin der Sauerstoffverbrauch beträchtlich erhöht wird. Dabei ist offensichtlich bis zu einer Frequenzsteigerung von etwa 20 bis 30 % noch eine weitere Erhöhung der Herzleistung möglich (Abb. 25). Weitere Erhöhung der Frequenz unter Strophanthin führt über eine kurzfristig erhöhte Leistung zum Stillstand. Wie einzelne Versuche sehr deutlich zeigen (Versuch 6 b, Abb. 21), führt eine weitere Verstärkung der Frequenz nicht mehr zu einem adäquaten Anstieg des Sauerstoffverbrauches wie es nach der Adrenalinwirkung beobachtet wurde. Unter Beibehaltung der hohen Frequenz kommt es dann bei langsam absinkendem Sauerstoffverbrauch zum toxischen Stillstand.

Die von LEE und Mitarbeiter gefundene weitere Steigerung des Sauerstoffverbrauches während der toxischen Strophanthinkontraktur konnten wir in keinem Falle feststellen. Der Sauer-

stoffverbrauch ist zum Zeitpunkt des Stillstandes gegenüber der maximalen positiv inotropen und chronotropen Wirkung abgesunken und gegenüber dem Ausgangswert vor Strophanthinzusatz leicht erhöht. Mit dem Aufhören der fibrillären Zuckungen sinkt der Sauerstoffverbrauch zum Basisstoffwechsel ab. Dies kann durch Zufügen von Kalium beschleunigt werden.

Die Decarboxylierungsgeschwindigkeit von Glukose scheint erst später abzusinken als der Sauerstoffverbrauch. Ob dies durch die Latenzzeit bei der " $^{14}\text{CO}_2$ -Methode" bedingt ist, oder ob hier eine echte Reihenfolge: kontraktile Insuffizienz - Abnahme des Sauerstoffverbrauches - Abnahme der Decarboxylierungsgeschwindigkeit vorliegt, muß zunächst offen bleiben.

V.) Zusammenfassung:

- 1.) Es wird eine Methode beschrieben, die es erlaubt, bei hohen Sauerstoffdrücken den Sauerstoffverbrauch isolierter Herzvorhöfe von Meerschweinchen mit 50 bis 200 mg Feuchtgewicht in einer rezirkulierenden Nährlösung von ca. 10 ml Volumen fortlaufend zu bestimmen und Änderungen bis zu 2 % quantitativ zu erfassen. Gleichzeitig wird die aus Kontraktionsamplitude und Frequenz resultierende Leistung unter verschiedener Belastung registriert und berechnet.
- 2.) Es werden die methodischen Fehlermöglichkeiten und ihre Vermeidung dargestellt.
- 3.) Steigerung der Herzleistung durch Adrenalin erhöht im prozentual gleichen Verhältnis den Sauerstoffverbrauch. Die positiv inotrope Wirkung beeinflusst dabei den Sauerstoffverbrauch in wesentlich geringerem Ausmaß.
- 4.) Erhöhung der Herzleistung durch positiv inotrope Wirkung von Strophanthin erhöht den Sauerstoffverbrauch nur geringfügig (3 bis 12 %). Eine gleichzeitige Frequenzsteigerung führt zur Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs. Beim toxischen Stillstand sinkt der Sauerstoffverbrauch ab.

VI.) Literaturverzeichnis :

- Bartels, H., in "Lungenfunktionsprüfungen".
Bücherl, E., -Methoden und Beispiele klinischer Anwendung.-
Hertz, C. W. S. 168 - 175, 406, 408
Rodewald, G., Springer-Verlag Berlin, Heidelberg (1959)
Schwab, M.
- Gleichmann, U., Die Messung des Sauerstoffdruckes in Gasen
Lübbers, D. W. und Flüssigkeiten mit der Platinelektrode
unter besonderer Berücksichtigung der
Messung im Blut.
Pflüg. A. ges. Phys. 271, S. 431 (1960)
- Glomme, H. Untersuchungen über die Regulationen der Energie-
bildung aus dem Kohlenhydrat- und Fettstoff-
wechsel im isolierten Meerschweinchenherz-
vorhof und ihre Beeinflussung durch Pharmaka.
Inaug. Dissert. Marburg (1967)
- Kolthoff, J. M., in "Polarographie". S. 12
Lingane, J. J. New York and London: Interscience Publ. (1952)
- Lee, K. S., The effect of ouabain on the oxygen consumption,
Yu, D. H., the energy phosphate and the contractibility
Burgstein, R. of the cat papilarmuscle.
J. Pharm. exp. Ther. 129, S. 115 (1960)
- Müller, K. Eine Untersuchungsmethode zur gleichzeitigen
Bestimmung der Leistung und des Substratver-
brauches isolierter Meerschweinchenherzvorhöfe
unter pharmakologischen Einwirkungen.
Inaug. Dissert. Marburg (1965)
- Nebe, W. Konzentrationsbestimmungen mit dem Labora-
toriumsinterferometer.
Jena Nachrichten, Heft 1 (1955)
- Peter, U. Leistung und Glukosedecarboxylierung isolier-
ter Meerschweinchenherzvorhöfe nach Einwirkung
von Pharmaka unter verschiedenen Stoffwechsel-
bedingungen.
Inaug. Dissert. Marburg (1967)

- Scholander, P. F. Analyzer for accurate estimation of respi -
ratory gases in one-half cubiccentimeter
samples.
J. Biol. Chem. 167, S. 235 (1947)
- Sendroy, jr. J., J. Biol. Chem. 105, S. 597 (1934)
Dillon, R. T., zitiert nach :
Slyke, van D. D. Bartels, H. und Mitarbeitern in
"Lungenfunktionsprüfungen" S. 406
Springer-Verlag Berlin, Heidelberg (1959)
- Siess, M. 1. Funktions- und Energiestoffwechsel des er -
schöpften Herzmuskels unter der Wirkung von
2,6-Bis-(diaethanolamino)-4,8-dipiperidino-
pyrimido(5,4-d)pyrimidin.
Arzenimittelf. 12, S. 683 (1962)
2. Pharmacological effects on efficiency and
substrate consumption of isolated heart
auricles.
III. Internat. Pharmac. Congress
Sao Paulo - Brazil (1966)
Abstracts of short communications lectures
and symposia. S. 39
3. Demonstration of a method to investigate in -
fluences of drugs on efficiency and consumption
of substrates of energy metabolism on arrested
and beating isolated heart muscle preparations.
Arch. Pharm. exp. Path. (1967) im Druck
4. Effects on efficiency and consumption of
 ^{14}C -glucose and ^{14}C -hexanoate in arrested and
beating atria of guinea pigs.
Arch. Pharm. exp. Path. (1967) im Druck
5. Pharmacological effects on contraction force
and simultaneously measured decarboxylation
rate of ^{14}C labeled glucose and hexanoate
by isolated atria.
Int. Conf. of the use of radioactive isotopes
in pharmac. Summ. of rep. a. com. S. 66 (1967)

- Siess, M.,
Müller, K.,
Peter, U.
- Die kontinuierliche Messung der Decarboxylierungsgeschwindigkeit ^{14}C -markierter Substrate des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels in isolierten Meerschweinchenherzvorhöfen unter gleichzeitiger Bestimmung der Kontraktionsleistung als Methode zur Prüfung herzwirksamer Agentien.
Arch. Pharm. exp. Path. (1967) im Druck
- Siess, M.,
Peter, U.,
Glomme, H.
- Die Decarboxylierungsgeschwindigkeit von ^{14}C -Glukose und ^{14}C -Hexanoat im isolierten Meerschweinchenherzvorhof in Abhängigkeit von der Kontraktionsleistung und der Einwirkung von Pharmaka.
Arch. Pharm. exp. Path. (1967) im Druck
- Tödt, F.
- in Elektrochemische Sauerstoffmessungen.
-Konzentrationsmessungen oxydierender und reduzierender Stoffe durch galvanische Modellelemente.- S. 5 - 10
Verlag: Walter de Gruyter und Co. Berlin (1958)

Lebenslauf.

Am 4. Juni 1940 wurde ich, Joachim Geissler, als Sohn des Zahnarztes Dr. med. dent. Heinz Geissler und seiner Ehefrau Christel, geb. Grüter in Niederaula, Kreis Hersfeld, geboren.

Von 1947 - 1951 besuchte ich die Grundschule und anschließend das Gymnasium "Alte Klosterschule" in Bad Hersfeld. Nach Ablegung der Reifeprüfung an der Goetheschule in Kassel im Jahre 1961 begann ich im Sommersemester des gleichen Jahres mit dem Studium der Zahnheilkunde an der Philipps-Universität in Marburg, an der ich 1963 das Physikum und im Oktober 1966 das Staatsexamen bestand.

Im November 1966 begann ich mit dem experimentellen Teil der vorliegenden Arbeit.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren
und Dozenten in :

Marburg : Amon, Bommer, Braun-Falco, Brück, Bücher, Cleffmann,
Cleve, Dimroth, Dölle, Gedigk, Heuser, Hensel, Ho -
horst, Hennes, Hennig, Janke, Klingenberg, Karb,
Kottmayer, Lang, Mattes, Mahr, Maurath, Marx, Mann,
Niesing, Pantke, Petry, Pfütz, Rodeck, Rosemann,
Seidel, Siegert, Schiff, Schmid, Schmidt, Siess,
Staib, Vogt, Walcher.

Berlin : Eichner, Goerke, Harndt, Kirsten, Mathis, Stein,
Trautmann.

Herrn Professor Dr. med. M. Siess danke ich für die Überlassung des Themas und für die großzügige Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit.

Herrn Professor Dr. Lübbers und seinen Mitarbeitern, besonders Herrn Dr. Kessler, bin ich zu großem Dank verpflichtet für die vielen guten Ratschläge, die den experimentellen Teil dieser Arbeit betrafen.

Herrn Professor Dr. Öhmig und seinen Mitarbeitern danke ich für die Durchführung der Gasanalysen.

Den Herren Feinmechanikermeistern Otto und Stieler, Feinmechanikerwerkstatt des pharmakologischen Institutes der Universität Marburg danke ich für die Hilfe und die Anfertigung von technischen Apparaturen.

Herrn Glasbläser Jung, Glasbläserwerkstatt der Forschungseinheiten der medizinischen Fakultät der Universität Marburg danke ich für die Anfertigung der Muskelkammer und der Oxygenatorkammer.

Herrn Dipl. Ing. Dr. Müller, Zentrales Labor für Elektronik der Universität Marburg, sowie den Herren Dipl. Ing. Balduff und Piontek, Elektronikwerkstatt der Forschungseinheiten der medizinischen Fakultät der Universität Marburg, danke ich für die Herstellung und Überwachung der elektronischen Geräte.

Fräulein Bamberger und Herrn Rau danke ich für die Hilfe während der Ausgestaltung der Arbeit.

